

UNIVERSITÉ DE PARIS-XI  
FACULTÉ DE MÉDECINE KREMLIN-BICÊTRE

Année 1971

N°

15

# THÈSE

POUR LE  
DOCTORAT EN MÉDECINE  
(Thèse d'Université)

par

**Raymond, Jean RUPPERT**

Né le 30 Mars 1939 à Luxembourg

Présentée et soutenue publiquement le

## LA MÉNINGITE A PNEUMOCOQUES :

*Rappel clinique ; données actuelles sur le traitement et le pronostic*

*(A propos de 10 observations)*

Président de Thèse : Monsieur J.-B. DEPARIS (Professeur)

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne  
PARIS 6°

1970



UNIVERSITÉ DE PARIS-XI  
FACULTÉ DE MÉDECINE KREMLIN-BICÊTRE

Année 1971

N°

# THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Thèse d'Université)

par

**Raymond, Jean RUPPERT**

Né le 30 Mars 1939 à Luxembourg

---

*Présentée et soutenue publiquement le*

---

## LA MÉNINGITE A PNEUMOCOQUES :

*Rappel clinique ; données actuelles sur le traitement et le pronostic*

*(A propos de 10 observations)*

---

Président de Thèse : Monsieur J.-B. DEPARIS (Professeur)

---

DACTYLO-SORBONNE

8, Rue Casimir-Delavigne  
PARIS 6°

1970

THESE

1891

DOCTORAT EN MEDICINE

1891

1891

1891

1891



LA MENINGITE A PNEUMOCOQUES

1891

1891

1891

1891

A tous les miens



Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA41556018\\_0035](https://archive.org/details/IA41556018_0035)

A Monsieur le Professeur J.B. DEPARIS

Professeur à la Faculté de Médecine de Paris

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a fait l'honneur d'accepter  
la présidence de cette thèse

En hommage de respectueuse reconnais-  
sance

A Monsieur le Professeur G. MANIGAND

Médecin des Hôpitaux

Qui nous a dirigé avec sympathie  
dans l'élaboration de ce travail

En remerciement

MENINGITE A PNEUMOCOQUES :

RAPPEL CLINIQUE, DONNEES ACTUELLES  
SUR LE TRAITEMENT ET LE PRONOSTIC

(A propos de dix observations)

-:-



## APERCU HISTORIQUE

-:-

KLEBS était le premier à observer en 1875 des pneumocoques au microscope. EBERTH, KOCH, TALAMON et STERNBERG ont entrepris une description plus précise du germe. Albert FRAENKEL réussit en 1885 à Berlin la culture du germe. Ce fut WEICHSELBAUM qui, à Vienne, dénomma le germe : *Diplococcus pneumoniae*. Auparavant différents auteurs lui avaient déjà conféré des noms, rapidement abandonnés par la suite parce qu' inadéquats. Ce problème se pose à nouveau aujourd'hui. En pathologie humaine les méningites à pneumocoques sont montées au premier plan, tandis qu'on ne voit plus que très rarement des pneumonies à pneumocoques.

On sait qu'en 1881 PASTEUR l'avait observé, sous le nom de germe en 8 de chiffre, dans la salive d'un enfant mort de rage ; un instant, il avait d'ailleurs pensé que ce pouvait être l'agent encore inconnu de la rage ; mais comme ce germe, inoculé à la Souris, détermine une septicémie et non la rage, qu'il était par ailleurs retrouvé chez des malades atteints d'affections pulmonaires, et aussi chez des sujets sains, PASTEUR avait rapidement rejeté cette hypothèse.

Au début du 20e siècle, NEUFELD et HAENDEL ont pu identifier à l'aide de réactions d'agglutination et de précipitation des types sérologiques de pneumocoques. LUND mit en évidence des enzymes capsulaires polysaccharidiques et put ainsi déterminer 82 séro-types différents. Avant la découverte de la pénicilline, le traitement reposait d'une part sur la sulfamidothérapie, dont les succès thérapeutiques restèrent médiocres et d'autre part sur la sérothérapie. L'intérêt de la sérothérapie ressort d'une étude réalisée en 1943 aux U.S.A., où l'on injecta, à titre de vaccin, les polysaccharides capsulaires de pneumocoques I, II, V et VII à des volontaires au nombre de 5 000 ; 5 000 autres volontaires, témoins, recevaient une injection équivalente d'eau physiologique. On enregistra une diminution significative du nombre des pneumonies dues aux types I, II, V

et VII chez les vaccinés, par rapport aux témoins (4 au lieu de 26) ; mais dans les deux groupes, le nombre global des pneumonies fut égal, si l'on ne tient pas compte du type des pneumocoques en cause.

Depuis la découverte de la pénicilline, et surtout depuis les travaux de DOWLING en 1949, la sérothérapie n'a plus qu'un intérêt historique, bien que des auteurs scandinaves aient essayé récemment de la réintroduire dans le traitement des méningites pneumococciques dues à un sérotype d'un pouvoir pathogène particulièrement redoutable. Cette expérience ne fournit cependant pas les résultats escomptés, et ces tentations restent dans le domaine de la recherche.

Résumé de l'observation I - Paul B..., âgé de 62 ans est hospitalisé à l'hôpital de Bicêtre le 20.12.69 au soir dans un coma agité et décédé le 22.12.69 au matin.

Deux jours auparavant une otite moyenne droite avec écoulement de pus de l'oreille s'était déclarée. Le malade néglige de se soumettre à un traitement et consulte son médecin seulement au matin du 20.12.69 pour des troubles de la conscience qui s'intensifient rapidement pour aboutir en quelques heures à un état comateux. Celui-ci nécessite une hospitalisation d'urgence à l'hôpital de Versailles. Le diagnostic de méningite purulente y est confirmé et le germe en cause identifié comme étant un pneumocoque. Immédiatement transféré à l'Hôpital de Bicêtre, le malade présente à l'admission 39,9°C de température et une tension artérielle de 10/6 cm de Hg. A l'examen clinique le malade obèse n'est pas conscient et ne réagit que faiblement aux incitations fortes. Du point de vue neurologique il n'existe pas de signe d'atteinte cérébrale en foyer.

Après avoir soumis le malade en détresse respiratoire à une respiration assistée, on institue d'urgence le traitement antibiotique. A intervalles de 3 heures on administre, en perfusions intra-veineuses de sérum glucosé isotonique, 5 millions d'unités de Pénicilline. Parallèlement le malade reçoit toutes les douze heures 1 g de Chloramphénicol par voie intra-veineuse, et toutes les quatre heures 1 g de solumédine par voie intramusculaire et 50 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone. Les déséquilibres électrolytiques dans le sang furent corrigés par des apports de chlorures de sodium et de potassium. L'évolution du coma méningé fut émaillée par un arrêt cardiaque au matin du 21.12, ayant répondu favorablement au massage cardiaque externe. Dans les suites les troubles respiratoires se sont aggravés (fractures pluricostales au cours du massage cardiaque externe !) au point qu'il a fallu retirer le malade du respirateur artificiel et ne lui laisser qu'une sonde à oxygène introduite dans la sonde trachéale. Le malade est décédé sans avoir repris connaissance. Une vérification anatomopathologique a été refusée par la famille.

En conclusion il s'agissait d'une méningite purulente à pneumocoque, à début foudroyant, ayant pour origine probablement une otite moyenne purulente droite. La glycémie qui dépassait déjà 2 g°/oo avant tout traitement par les corticoïdes laisse supposer que le malade souffrait d'un diabète sucré méconnu.

Les examens de laboratoire et les éléments du traitement sont résumés dans les tableaux suivants.

|                               |                             | 20.12.69<br>matin | 20.12<br>soir         | 21.12 |
|-------------------------------|-----------------------------|-------------------|-----------------------|-------|
| Ponction<br>lombaire          | Sucre g°/oo                 |                   | 0,10                  |       |
|                               | Albumine g°/oo              |                   | 22                    |       |
|                               | Cellules                    |                   |                       |       |
|                               | Exam.dir.                   | +                 |                       |       |
|                               | Culture                     | +                 |                       |       |
| Glycémie g°/oo                |                             | 2,08              | 1,45                  | 1,70  |
| Urée sanguine g°/oo           |                             | 0,30              | 0,35                  | 0,58  |
| Electro-<br>lytes<br>sanguins | Na <sup>+</sup> mEq/l       | 132               | 134,5                 | 137   |
|                               | K <sup>+</sup> "            | 2,7               | 2,8                   | 3,3   |
|                               | Cl <sup>-</sup> "           | 96                | 100                   | 98    |
|                               | RA "                        |                   | 21                    | 22    |
| Hématocrite %                 |                             |                   | 42                    | 50    |
| G.B.                          |                             |                   | 18500/mm <sup>3</sup> | 25440 |
| Gaz du<br>sang                | pH                          |                   | 7,34                  |       |
|                               | Hb O <sub>2</sub> %         |                   | 100                   |       |
|                               | Pa O <sub>2</sub> mm Hg     |                   | 165                   |       |
|                               | Pa CO <sub>2</sub> " "      |                   | 35                    |       |
|                               | CO <sub>2</sub> plasm.vol.% |                   | 43,1                  |       |

Traitement

| Jour | Pénicilline<br>I.V.<br>(millions/j) | Chloramphénicol<br>I.V. (g/jour) | Sulfamide<br>I.M.<br>(g/jour) | Hémisuccinate<br>d'hydrocortisone<br>(mg/jour) |
|------|-------------------------------------|----------------------------------|-------------------------------|------------------------------------------------|
| 1    | 35                                  | 2                                | 6                             | 250                                            |
| 2    | 10                                  | 1                                | 2                             | 100                                            |

Résumé de l'observation II. Jeanine F..., âgée de 35 ans, est hospitalisée le 19.12.69 à l'hôpital de Bicêtre en proie à des contractures paroxystiques au niveau des membres et présentant un trismus ainsi qu'une déviation conjuguée des yeux et de la tête vers la gauche. Il existe des troubles importants de la conscience. La malade s'enfonce progressivement dans un coma irréversible et succombe quatre jours après son admission.

Les premiers signes de méningite étaient survenus environ 48 heures avant son admission. Le début marqué surtout par des céphalées allant en s'intensifiant, sans vomissements n'entraîna pas les sanctions thérapeutiques nécessaires. Traitée pour une infection "grippale" banale, la malade tomba dans un coma vigil en moins de 2 jours. A l'admission la température dépassait 39°C, la numération sanguine révélait une anémie de 3 600 000 de G.R./mm<sup>3</sup>. A l'examen clinique on nota un signe de Babinski bilatéral. La malade répondait par des réactions vives aux stimulations légères. Les réflexes ostéo-tendineux étaient bilatéralement vifs et symétriques ; les réflexes cornéens étaient présents. L'examen clinique du coeur et des poumons ne révélait rien d'anormal. Il existait cependant une dyspnée du type de Cheyne - Stokes ; à la radiographie pratiquée le jour même de l'admission on ne remarquait pas de signes en faveur d'une pneumonie. [Trois jours plus tard, une nouvelle radiographie montrait un poumon complètement atelectasié et des infiltrats mous et diffus dans le poumon gauche (suites de l'intubation ?).] La tension artérielle était de 13/8 cm de Hg. L'examen de l'abdomen n'apporta pas de renseignements supplémentaires. On ne nota pas de signes cutanés. Le T.V révéla un col mou entr'ouvert et saignant. L'interrogatoire de la famille ne permettait pas de retrouver la notion de fausse couche dans les antécédents. Les cultures d'un prélèvement vaginal donnèrent un staphylocoque pathogène. Dès l'admission on pratiqua d'urgence une intubation trachéale.

Le diagnostic de méningite à pneumocoque est assuré par la ponction lombaire ramenant un liquide trouble et contenant à l'examen microscopique direct des diplocoques encapsulés gram +. Une hémoculture pratiquée le lendemain permettait encore de retrouver le pneumocoque.

L'évolution est caractérisée par l'accentuation progres-

sive de l'état comateux, la résolution des contractions musculaires avec apparition d'une hypothermie à 34°C, d'un collapsus cardio-vasculaire et la survenue dès le jour de l'admission d'importants troubles des électrolytes sanguins : alcalose hypokaliémique due à l'hyperventilation pulmonaire. Dans la phase terminale réapparaissait un état de contraction des muscles extenseurs des membres avec trémulations musculaires dans les deux bras ainsi qu'une remontée de la température à plus de 41°C. A l'E.E.G. on nota une souffrance cérébrale généralisée sans signe en foyer. A l'autopsie on découvrait du pus recouvrant la totalité de la surface des hémisphères.

Le traitement antibiotique débutait six heures après l'admission au service par l'administration de pénicilline en perfusion intra-veineuse à la dose de 15 millions d'unités, la dose quotidienne étant de 30 millions d'unités. En outre la malade recevait 2 g de chloramphénicol par jour en injection intra-veineuse à douze heures d'intervalle et 300 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone par jour par voie intra-veineuse à six heures d'intervalle. Le traitement intra-rachidien comportait une seule injection de Soframycine de 10 mg et 25 mg d'hémisuccinate d'hydrocortisone.

La tension artérielle fut maintenue à l'aide de perfusions de Pheomacrodex, de néosynéphrine et de metaraminol. On essaya de compenser le déséquilibre du métabolisme hydrocarboné par de l'insuline à la dose moyenne de 50 unités d'insuline ordinaire par jour et le déséquilibre électrolytique sanguin par un supplément de chlorures de sodium et de potassium.

Il est à supposer, à titre rétrospectif que la malade souffrait d'un diabète sucré jusque là méconnu et en voie de se décompenser sous l'effet de la méningite et du traitement cortico-stéroïde (glycémie de 4,14 g/100 le jour du décès). L'hyperkaliémie enregistrée à la phase terminale de la méningite est à rapporter d'une part à l'excédent d'ion potassique apporté et d'autre part à l'acidose diabétique terminale (pH=7,25).

En conclusion il s'agissait d'une méningite purulente à pneumocoque, à début foudroyant ayant probablement pour origine une pneumonie et caractérisée par la survenue d'importants troubles de la ventilation pulmonaire chez une malade dans le coma et souffrant d'un diabète sucré méconnu.

Les examens de laboratoire et les éléments du traitement sont rassemblés dans les tableaux suivants :

Examens de laboratoire

|                               |                               | 19.12.69 | 20.12 | 21.12                 | 22.12 |
|-------------------------------|-------------------------------|----------|-------|-----------------------|-------|
| Ponction lombaire             | Sucre g°/‰                    | 0,10     |       |                       |       |
|                               | Albumine g°/‰                 | 5,8      |       |                       |       |
|                               | Cellules                      | 340      | 90    |                       |       |
|                               | Exam. dir.                    |          |       |                       |       |
|                               | Culture                       | +        | +     |                       |       |
| Glycémie g°/‰                 |                               | 2,40     | 2,38  | 3,6                   | 4,14  |
| Glycosurie                    |                               |          | ++++  |                       |       |
| Urée sang. g°/‰               |                               | 0,35     | 0,42  | 0,60                  | 0,89  |
| Electrolytes sanguins         | Na <sup>+</sup> mEq/l         | 138      | 144   | 166                   | 158   |
|                               | K <sup>+</sup> "              |          | 2,6   | 2(matin)<br>4,6(soir) | 6,5   |
|                               | Cl <sup>-</sup> "             | 101      | 106   | 136                   | 129   |
|                               | RA "                          |          |       |                       |       |
| G.R. (x1000/mm <sup>3</sup> ) |                               | 3600     |       |                       | 3500  |
| G.B./mm <sup>3</sup>          |                               | 18000    |       |                       | 28800 |
| Gaz du sang                   | pH                            | 7,58     | 7,52  | 7,50                  | 7,25  |
|                               | Hb O <sub>2</sub> %           | 95       | 99    |                       | 97    |
|                               | Pa O <sub>2</sub> mm Hg       | 59       | 139   | 120                   | 115   |
|                               | Pa CO <sub>2</sub> "          | 31       | 30,5  | 29,5                  | 42    |
|                               | CO <sub>2</sub> plasm. vol. % | 64,8     | 55,6  | 51,6                  | 22,5  |

Traitement

| Jour | Pénicil-<br>line I.V<br>(mil-<br>lions/<br>jour) | Chloram-<br>phénicol<br>I.V.<br>(g/jour) | Sulfamide<br>I.M.<br>(g/jour) | Hémisuccinate<br>d'hydrocor-<br>tisine<br>(mg/jour) | Traitement<br>I.R (HSH +<br>Soframycine) |
|------|--------------------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 1    | 30                                               | 2                                        | 4                             | 250                                                 | 25 mg HSH<br>10 mg Sofra                 |
| 2    | 40                                               | 1                                        | 5                             | 300                                                 | 25 mg HSH<br>10 mg Sofra                 |
| 3    | 40                                               | 2                                        | 6                             | 300                                                 | 25 mg HSH<br>10 mg Sofra                 |
| 4    | 20                                               | 2                                        | 4                             | 250                                                 | 25 mg HSH<br>10 mg Sofra                 |

Ce traitement fut complété par un traitement symptomatique du collapsus vasculaire et par un traitement insulinique.

Résumé de l'observation III - Edmond P ..., âgé de 51 ans est hospitalisé d'urgence dans le courant de l'après-midi du 15.3.69 pour un état hautement fébrile accompagné de céphalées intenses, rebelles aux antalgiques et de douleurs thoraciques bilatérales sans troubles de la conscience et décédé dans la matinée du 19.3.69.

Dans les antécédents on note une tuberculose pulmonaire droite, apparemment stabilisée après une thoracoplastie compliquée par des fistules. Le malade avait subi une période de détention de 6 mois avant le déclenchement de la méningite et se trouvait dans un état de dénutrition avancé (passé alcoolique).

Quinze jours avant son admission au service c'est-à-dire au début du mois de mars, il se plaignait déjà d'une toux. Il consulte pour la première fois le 6 mars parce que son expectoration devenait de plus en plus abondante. A la suite d'un traitement à base de tétracycline son état empire. Des douleurs thoraciques bilatérales apparaissent, les céphalées s'intensifient et d'après ses dires, il aurait vomi une fois peu avant son admission. De même le malade aurait noté une diarrhée importante durant les journées précédant son admission. La température oscillait entre 38,5° et 39°C depuis le 10 mars.

A l'admission le malade présentait un classique syndrome méningé avec raideur de la nuque, signe de Kernig, céphalées, photophobie et position couchée en chien de fusil. La température plafonnait à 39°C. A la jambe gauche, il était porteur d'un ulcère variqueux. A l'auscultation on relevait des ronchus et des sibilants au niveau du poumon gauche. Le rythme cardiaque était régulier et accéléré. La tension artérielle était de 12/7 cm de Hg. Le foie et la rate n'étaient pas palpables.

Le diagnostic de méningite purulente à pneumocoque fut confirmé par deux hémocultures positives le 15.3 et par le résultat de la ponction lombaire qui montrait à l'examen microscopique direct du L.C.R. des diplocoques encapsulés.

Par suite de l'aggravation de l'état général et de l'ac-

centuation du déséquilibre électrolytique le lendemain, le malade fut transféré au service de réanimation. La radiographie pulmonaire montrait un foyer à la base droite. L'évolution fut caractérisée par l'apparition de troubles de la conscience, une polypnée avec signes d'encombrement bronchique. A l'auscultation on percevait de gros râles disséminés dans les deux poumons. La tension artérielle se maintenait à 12/8 cm de Hg. La température marquait un léger recul. A l'examen neurologique on ne trouvait pas de signe d'atteinte cérébrale en foyer. L'E.E.G. montrait un tracé désorganisé ne contenant aucun signe d'activité paroxystique, ni de signe en foyer. L'examen des conduits auditifs ne révélait pas de signes en faveur d'une otite. Une anémie, non évidente à l'admission, se faisait jour.

A l'autopsie on découvrait un oedème cérébral, un engagement temporal et cérébelleux, des méninges épaissies et un enduit de pus vert de la convexité et de la base du cerveau. Au niveau des poumons existaient des lésions bilatérales intenses d'alvéolite fibrineuse et purulente.

En conclusion il s'agissait d'une méningite à pneumocoque secondaire selon toute vraisemblance à une pneumonie de la base droite et survenue chez un ancien tuberculeux et alcoolique, dénutri et en mauvais état général. Il est probable que l'infection se soit propagée par septicémie aux méninges.

Les examens de laboratoire et les éléments de traitement furent les suivants :

#### Traitement

| Jour | Pénicilline I.V.<br>(millions/jour) | Chloramphénicol<br>IV. (g/jour) | Sulfamide<br>I.M(g/j)<br>Solyda-<br>génan | Traitement<br>I.R.(Soframy-<br>cine : mg/jour) |
|------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------|
| 1    | 10                                  | 2                               | 3                                         | -                                              |
| 2    | 10                                  | 2                               | 3                                         | -                                              |
| 3    | 45                                  | 4                               | 1+5 g<br>Solumé-<br>dine                  | 10                                             |
| 4    | 55                                  | 3                               | 6 g Solu-<br>médine                       | 10                                             |

Examens de laboratoire

|                       |                        | 15.3.69                 | 16.3   | 17.3                    | 18.3                     | 19.3 |
|-----------------------|------------------------|-------------------------|--------|-------------------------|--------------------------|------|
| Ponction lombaire     | Sucre g°/‰             | 0,13                    | 0,15   | 0,10                    | 0,10                     | 0,34 |
|                       | Albumine g°/‰          | 5                       | 3,2    | 2                       | 2,2                      | 1,4  |
|                       | Cellules               | 1000                    | 2200   | 3600                    | 7200                     | 770  |
|                       | Exam.dir.              | +                       | +      | +                       |                          |      |
|                       | Culture                | -                       |        | -                       | -                        | -    |
| Glycémie g°/‰         |                        | 1                       | 1,6    | 1,13                    |                          |      |
| Urée sanguine g°/‰    |                        | 0,40                    | 0,25   | 0,24                    | 0,40                     | 0,59 |
| Electrolytes sanguins | Na <sup>+</sup> mEq/l  | 123,5                   | 125    | 131                     | 146                      | 151  |
|                       | K <sup>+</sup> "       | 3                       | 2,3    | 2,7                     | 2,9                      | 3,8  |
|                       | Cl <sup>-</sup> "      | 84                      | 94     | 96                      | 103                      | 115  |
|                       | RA "                   | 27                      | 27     | 28                      | 26,5                     | 24,5 |
| G.R.                  |                        | 4,2 mil/mm <sup>3</sup> |        | 3,3 mil/mm <sup>3</sup> |                          |      |
| G.B.                  |                        | 12000/mm <sup>3</sup>   |        | 19000/mm <sup>3</sup>   |                          |      |
| Hématocrite           |                        |                         | 37 %   | 33 %                    | 30 %                     | 30 % |
| Sur du sang           | pH                     |                         | 7,56   | 7,55                    | 7,6                      | 7,28 |
|                       | Hb O <sub>2</sub>      |                         | 89 %   | 93                      | 92                       | 65   |
|                       | Pa O <sub>2</sub>      |                         | 47mmHg | 56                      | 51(sous O <sub>2</sub> ) | 39   |
|                       | Pa CO <sub>2</sub>     |                         | 33mmHg | 36                      | 27                       | 54   |
|                       | CO <sub>2</sub> plasm. |                         | 66vol% | 70,3                    | 58,9                     | 57   |

Protides totaux : 54 g°/‰, dont 34 % d'albumine  
 9 % α<sub>1</sub> -globuline  
 Cholestérol total : 1 g°/‰ 17 % α<sub>2</sub> -globuline  
 9 % β -globuline  
 31 % γ -globuline

La pénicilline fut administrée en perfusion intra-veineuse de sérum glucosé isotonique additionné d'électrolytes.

Résumé de l'observation IV - Augustine A..., âgée de 49 ans entre dans le service le 15.3.66 dans un état comateux avec vomissements et raideur de la nuque.

Le début de la maladie remonte à une huitaine de jours; la malade se plaignait alors d'une toux sèche sans fièvre. La veille du jour de l'admission l'état de santé de la malade n'était guère encore altéré. Le lendemain matin au réveil, le mari la trouva en proie à des vomissements et fortement agitée de sorte qu'elle tomba plusieurs fois hors du lit. Dans les antécédents lointains il faut signaler une intervention chirurgicale pour luxation congénitale de la hanche et plus récemment (environ 5 ans plus tôt) une fracture du crâne à la suite d'un accident de la circulation ayant laissé comme séquelles une paralysie faciale gauche et une surdité à gauche. En outre la malade s'était fracturée les deux os de la jambe droite.

A l'admission la malade se trouvait dans un coma carus et était fortement agitée. La température atteignait 39°C. A l'examen neurologique on notait une abolition bilatérale des réflexes cornéens, une déviation des traits du visage vers la gauche, une parésie du bras gauche, des réflexes ostéo-tendineux vifs et symétriques ainsi qu'un réflexe cutané plantaire en flexion des deux côtés. L'auscultation cardio-pulmonaire ne révélait rien d'anormal. La tension artérielle était de 13/7 cm de Hg. Les deux jambes variqueuses étaient infiltrées d'oedèmes ne prenant pas le goddet. Au niveau de l'abdomen ressortait une circulation veineuse collatérale dans les flancs. On pouvait palper un globe vésical qui correspondait à une rétention d'urine de 750 cc. Au toucher vaginal on ne distinguait rien de particulier.

Le diagnostic de méningite à pneumocoques fut établi sur le résultat d'une ponction lombaire aussi bien à l'examen microscopique direct qu'à la culture.

Dans le courant de l'après-midi du jour de l'admission, la malade eut une crise Bravais-Jacksonienne, accompagnée de graves troubles de la respiration, qui tourna rapidement en un état de mal convulsif. L'E.E.G. montrait un tracé comportant une activité paroxystique très périodique de pointes et d'ondes

lentes hémisphériques droites avec inactivité électrique entre les paroxysmes. De même on notait un écoulement purulent du L.C.R. par l'oreille gauche et la survenue d'une phlébite au membre inférieur gauche. La gravité de la situation nécessita alors une intubation puis une trachéotomie avec assistance respiratoire pour la durée d'un mois. Quatre jours après l'admission on pratiquait le comblement du trait de fracture du rocher par de l'aponévrose en passant par antro-atticotomie. Les suites furent marquées par une amélioration progressive de l'état général, une normalisation du L.C.R. avec tarissement de l'écoulement du L.C.R. par l'oreille droite.

Le 20.3. on enregistrait à l'E.E.G. encore une inactivité fondamentale, un tracé plat coupé périodiquement d'ondes lentes delta, diffuses, à prédominance de voltage bifrontal sans latéralisation préférentielle. Le 23.4 on notait une très bonne récupération du rythme fondamental avec cependant encore des signes électriques de souffrance profonde à projection bilatérale.

En conclusion il s'agissait d'une méningite à pneumocoque à début foudroyant dont la porte d'entrée fut une ancienne fracture du rocher. L'évolution fut aggravée par un mal comitial avec troubles respiratoires nécessitant la mise en oeuvre de tout l'arsenal de réanimation respiratoire. Les séquelles, difficiles à estimer, du fait des séquelles déjà existantes après le traumatisme crânien remontant à plusieurs années se résument deux ans après la guérison de la méningite en hallucinations auditives et visuelles avec, en dehors de la surdité totale à gauche d'origine traumatique, une surdité partielle à droite d'origine centrale.

Nous avons pu réexaminer la malade au mois d'avril 70. Elle se plaignait de hallucinations auditives et de légers troubles de la vision ("mouches volantes" devant les yeux). La surdité partielle à droite ne s'était ni améliorée, ni aggravée depuis la guérison. Depuis la méningite la malade était obligée de porter des lunettes parce que presbyte. A l'examen nous ne trouvions ni déficit moteur, ni déficit sensitif périphérique, en dehors de l'ancienne paralysie faciale périphérique gauche et d'une paralysie droite de l'hypoglosse avec déviation de la langue tirée à droite non observée lors des examens précédents. Les réflexes ostéo-tendineux étaient vifs et symétriques des deux côtés. Le réflexe cutané plantaire en flexion bilatéralement. A la marche on ne notait pas d'ataxie. Le

signe de Romberg était positif avec chute en arrière et légèrement à droite, avec la réserve que la malade souffrait d'une dystrophie exostosante épiphysaire au niveau des tibias, et d'une luxation congénitale de la hanche bilatérale corrigée chirurgicalement et qu'elle avait les jambes déformées par d'anciennes fractures. Il n'existait pas de nystagmus ni de déviation des index, les deux bras tendus à l'horizontale, de sorte qu'en conclusion la malade est restée indemne de troubles vestibulaires. La pression de l'apophyse mastoïde gauche était douloureuse. Les examens de laboratoire et les éléments du traitement se trouvent consignés dans les deux tableaux suivants.

Examen de laboratoire

|                      |           | 15.3.66<br>matin | 15.3.<br>après-<br>midi     | 19.3 | 21.3                      | 19.4                        |
|----------------------|-----------|------------------|-----------------------------|------|---------------------------|-----------------------------|
| Ponction<br>lombaire | Sucre     | traces           | 0,25                        | 0,35 | 0,55                      |                             |
|                      | Albumine  | 5,2              | 10                          | 3    | 1,5                       |                             |
|                      | Chlorures | 6,9              |                             |      |                           |                             |
|                      | Cellules  | 4800             | 210                         | 1730 | 63                        | 12                          |
|                      | Exam.dir. | +                | +                           | +    | -                         |                             |
|                      | Culture   | +                | -                           | -    | -                         |                             |
| G.R.                 |           |                  | 3800000/<br>mm <sup>3</sup> |      |                           | 3500000/<br>mm <sup>3</sup> |
| G.B.                 |           |                  | 27200/<br>mm <sup>3</sup>   |      | 17000/<br>mm <sup>3</sup> | 7400/<br>mm <sup>3</sup>    |

Traitement

| Jour  | Pénicilline<br>I.V. (mil-<br>lions/jour) | Chloramphénicol<br>I.V. (g/jour) | Hémisuccinate<br>d'hydrocor-<br>tisone<br>(mg/jour) | Traitement<br>I.R. (HSH+SM)<br>+Sofram.) |
|-------|------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------|------------------------------------------|
| 1     | 10                                       | 1                                | 200                                                 | 25 mg SM<br>25 mg HSH                    |
| 2-7   | 30                                       | 2                                | 200                                                 | 10 mg Sofra<br>20 mg HSH                 |
| 8-17  | 25                                       | 2                                | 150                                                 | -                                        |
| 18-25 | 10                                       | 2                                | Cortancyl<br>25-100mg/j                             | -                                        |
| 25-52 | 8 comp.<br>Pénicilline                   |                                  |                                                     |                                          |

La pénicilline fut administrée en perfusion intra-veineuse de 3000 cc de sérum glucosé isotonique additionné d'électrolytes par jour.

Résumé de l'observation V - André J..., âgé de 37 ans est hospitalisé le 16.3.68 pour un syndrome méningé franc et hautement fébrile et quitte le service apparemment guéri le 30.4.68.

Dans les antécédents on relève une fracture bilatérale du rocher en 1954 à la suite d'un accident de la voie publique avec paralysie faciale gauche transitoire. Le traumatisme avait porté sur la région frontale gauche et occasionné une épistaxis et une otorrhagie. Le malade était resté cinq jours dans le coma. Dans les années suivantes il se portait bien et ne remarquait, en particulier, pas d'écoulement de L.C.R. par le nez et les oreilles.

Au mois de février 59 il est hospitalisé à l'hôpital de Bicêtre pour une méningite purulente à pneumocoque.

En août 59 il est admis d'urgence à l'hôpital de la Pitié à la suite d'une crise comitiale quelque peu atypique : crise tonique des bras avec perte de connaissance, perte d'urines, durant quelques minutes et n'entraînant pas de phénomènes postcritiques. Environ 8 jours avant l'apparition de la crise le malade se souvint d'une phase prémonitoire où il ressentait une sensation de "tête vide". L'E.E.G. fait 6 jours après la crise montrait un tracé normal. L'examen neurologique était négatif. Six mois plus tard, au mois de février 60, le malade est réhospitalisé pour une nouvelle crise comitiale avec perte de connaissance. A l'examen neurologique on relevait une déviation de la tête à gauche. Une ventriculographie gazeuse et un examen cyto-chimique du L.C.R. n'objectivaient pas d'anomalies.

Le 16.3.68 le malade se plaignait subitement de céphalées bitemporales et de vomissements. Il se souvient d'avoir eu un mois plus tôt un furoncle du conduit auditif droit.

A l'examen clinique on note une raideur de la nuque, un signe de Kernig, le malade étant couché en chien de fusil. Il n'existe pas de signe neurologique d'atteinte cérébrale en foyer. L'auscultation cardio-pulmonaire ne révèle rien de particulier. Foie et rate ne sont pas augmentés de volume, ni douloureux. La tension artérielle est de 14/8 cm de Hg. De l'oreille droite s'écoule un liquide purulent.

Le diagnostic de méningite à pneumocoques est établi sur le résultat de la culture du L.C.R., l'examen direct au microscope n'ayant pas permis de voir les diplocoques encapsulés. Le 18.3 on note l'apparition de taches purpuriques au niveau de l'abdomen. Les signes méningés s'atténuent. La température reste cependant toujours élevée. Le 19.3 le malade est fortement obnubilé ; il a un faciès vultueux ; au niveau du cathéter veineux s'est développée une phlébite. A l'examen neurologique on est frappé par une diminution du réflex rotulien droit. Un examen O.R.L. pratiqué ce jour objective des tympons cicatriciels et épaissis sans signe de suppuration. Les fonds d'oeil sont normaux des deux côtés. En outre on note un herpès nasolabial. La température est revenue à 37,2°C. L'auscultation cardio-pulmonaire est toujours normale. L'E.E.G. du 20.3. montre des signes de souffrance cérébrale à prédominance temporale gauche sans signe d'activité paroxystique. Une intervention neuro-chirurgicale est écartée puisqu'aucune brèche ostéoméningée n'est découverte par les moyens de la radiologie ni au niveau des rochers ni au niveau des fosses nasales.

L'évolution sous traitement est favorable. La brève altération de l'état de conscience régresse rapidement. Le malade quitte l'hôpital apparemment guéri. A sa sortie d'hôpital, le malade est adressé au service de neuro-chirurgie de l'hôpital de la Pitié, car les antécédents portaient à croire que les méningites récidivantes étaient consécutives à une brèche ostéoméningée que l'on n'avait pu jusqu'alors mettre en évidence par des tomographies de la base du crâne. Des examens radiographiques complémentaires de l'étage antérieur de la base du crâne et du massif osseux facial ne permirent cependant pas de retrouver un trait de fracture, toute intervention neuro-chirurgicale devenant de ce fait hasardeuse. L'O.R.L. avait décrit des tympons cicatriciels. L'hypothèse que la seconde méningite se soit développée à partir du furoncle du conduit auditif externe droit gagne de ce fait en vraisemblance.

En conclusion il s'agissait d'une récurrence de méningite à pneumocoque peut être développée à la faveur d'un furoncle du conduit auditif externe droit, sur ancienne fracture bilatérale du rocher. Evolution favorable sous traitement. Séquelle. Epilepsie vraisemblablement post-méningitique.

Examens de laboratoire

|                      |           |                         |         |      |         |         |
|----------------------|-----------|-------------------------|---------|------|---------|---------|
| Ponction<br>lombaire |           | 17.3.68                 | 18.3    | 20.3 | 22.3    | 8.4     |
|                      | Sucre     | 0,10                    | 0,40    | 0,30 | 0,44    | 0,55    |
|                      | Albumine  | 4,5                     | 2,7     | 0,9  | 0,55    | 0,38    |
|                      | Cellules  | 18000                   | 4600    | 380  | 106     | 14      |
|                      | Exam.dir. | -                       | -       |      |         |         |
|                      | Culture   | +                       | -       |      |         |         |
| G.R.                 |           | 5500000/mm <sup>3</sup> | 4900000 |      | 4300000 | 4100000 |
| G.B.                 |           | 28000/mm <sup>3</sup>   | 19300   |      | 12100   | 7800    |
| V.S.                 |           |                         | 25/58   |      | 70/104  |         |

Traitement

| Jour  | Pénicilline<br>I.V.(mil-<br>lions/jour) | Chloramphénicol<br>I.V.(g/jour) | Sulfamide<br>I.M.<br>(g/jour)<br>Solumédine | Traitement<br>I.R.        | Autres<br>antibio-<br>tiques     |
|-------|-----------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------------------|---------------------------|----------------------------------|
| 1     | 30                                      | 2                               | 6                                           | -                         | -                                |
| 2     | 30                                      | 2                               | 6                                           | -                         | -                                |
| 3-8   | 30                                      | 2                               | 4                                           | 10 mg<br>Soframy-<br>cine | 6 millions<br>Colimycine<br>I.V. |
| 9-23  | 40                                      | 2                               | 4                                           | -                         | -                                |
| 24-30 | 10                                      | 1,5 p.os                        | -                                           | -                         | -                                |

La pénicilline fut administrée en perfusion intra-veineuse de sérum glucosé isotonique additionné d'électrolytes.

Résumé de l'observation VI - Louise R..., âgée de 62 ans, entre dans le service le 9.8.68 pour un syndrome méningé franc et hautement fébrile. L'évolution se fait vers la guérison au bout de trois semaines.

Dans les antécédents on note une hypertension artérielle fixée très élevée et mal compensée. La malade toussait depuis environ 1 mois. Trois jours avant son admission elle se plaint de céphalées et d'un écoulement de l'oreille avec difficultés de l'audition. La température monte rapidement dans les prochains jours. Au moment de l'hospitalisation, la malade n'a pas encore reçu d'antibiotiques.

Le jour de l'admission la malade est obnubilée, ne répond pas aux questions et présente des bouffées d'agitation. Pendant l'examen clinique elle commence à vomir. On ne met pas en évidence de signe d'atteinte cérébrale en foyer. L'auscultation pulmonaire révèle des râles. La toux persiste et l'expectoration est purulente. Dans les premières heures passées au service apparaissent des signes de détresse respiratoire accompagnés d'une poussée d'hypertension artérielle (28 cm de Hg de maxima). L'examen des gaz du sang donne une anoxémie sans hypercapnie. L'oedème aigu du poumon menaçant est contrôlé par un traitement classique. Le reste de l'examen clinique n'apporte pas d'éléments nouveaux. La malade ne souffre pas d'oedèmes des membres inférieurs ni de phlébites.

Le diagnostic de méningite à pneumocoques est établi sur le résultat d'une ponction lombaire. Des diplocoques gram + sont retrouvés aussi bien à l'examen microscopique direct qu'à la culture. L'examen du fond d'oeil ainsi que le tracé électrocardiographique font présumer une importante insuffisance vasculaire.

Le lendemain la malade devient stuporeuse ; les signes d'infection méningée sont très nets et la température culmine à 39,6°C. La maxima de la tension artérielle est d'environ 19 cm de Hg. Les battements cardiaques sont réguliers et bien frappés. Des sibilants sont perçus à l'auscultation pulmonaire. La malade se plaint d'une douleur de l'hypochondre droit. L'E.E.G montre une souffrance cérébrale généralisée sans signe d'activité paroxystique et sans signe en foyer.

Dans les jours suivants l'état de conscience se restaure progressivement. Le tracé électro-encéphalographique se normalise. On note une surdité ainsi qu'une désorientation temporelle. Un strabisme convergent fugace se manifeste. Un examen bactériologique du pus prélevé après paracentèse des tympans permet de retrouver des deux côtés des diplocoques gram +. Les membres inférieurs sont maintenant légèrement infiltrés d'oedèmes. Après la chute de la température, un traitement anti-hypertenseur ramène la tension artérielle à des valeurs normales. Un bon état de conscience avec un tracé E.E.G régularisé se rétablit vers la fin de la deuxième semaine. La surdité a disparu. Les multiples perfusions ont nécessité une cathétérisation prolongée d'une veine du membre **inférieur** gauche. A la suite du traumatisme local se développe une phlébite qui guérit sans traitement anti-coagulant par la réinstitution du traitement antibiotique. Sortie d'hôpital le 3.11.69 la malade est réadmise au mois de février 70 pour un syndrome hémorragique consécutif à un surdosage d'un traitement aux anti-coagulants pour artérite du membre inférieur droit.

En conclusion il s'agissait d'une méningite à pneumocoque à point de départ otitique ou pulmonaire et à début progressif, compliquée par une hypertension artérielle avec signes d'insuffisance coronaire et de stase pulmonaire. L'évolution fut favorable au bout de trois semaines.

Remarques :

1) Il est vraisemblable que la malade souffrait encore d'un diabète sucré méconnu, mis en évidence en février 70.

2) Il existait un déficit fonctionnel rénal à la suite de la constatation d'une diminution de la clearance urinaire de la créatinine.

3) Les troubles de la conscience à type de désorientation temporelle **duraient** 6 jours.

# Examens de laboratoire

|                               |                 | 9.9.68                    | 10.9 | 12.9                      | 14.9 | 17.9                   | 19.9 | 28.9                      |
|-------------------------------|-----------------|---------------------------|------|---------------------------|------|------------------------|------|---------------------------|
| Fonction<br>lombaire          | Sucre           | 0,90                      | 0,42 | 0,85                      | 0,60 | 0,60                   | 0,79 | 0,64                      |
|                               | Albumine        | 1,88                      | 1,52 | 0,68                      | 0,28 | 0,34                   | 0,43 | 0,23                      |
|                               | Cultures        | 6,61                      | 6,84 | 6,96                      | 6,40 | 7,31                   |      | 7,02                      |
|                               | Cellules        | 580                       | 8000 | 88                        | 9    | 24                     |      | 27                        |
|                               | Exam.dir.       | +                         |      |                           |      |                        |      |                           |
|                               | Culture         | +                         |      |                           |      |                        |      |                           |
| Glycémie                      |                 | 3 g/l                     |      |                           |      |                        |      |                           |
| Glycosurie                    | - +ACE          |                           | ⊖    | ⊖                         | ⊖    |                        |      |                           |
| Urée sanguine                 | 0,48            |                           | 0,60 | 0,53                      | 0,34 | 0,27                   | 0,33 | 0,28                      |
| Electro-<br>lytes<br>sanguins | Na <sup>+</sup> | 138                       | 137  | 137                       | 139  | 129                    | 144  | 139                       |
|                               | K <sup>+</sup>  | 3,4                       | 2,7  | 3,3                       | 4    | 3,2                    | 3,1  | 3,7                       |
|                               | Cl <sup>-</sup> | 94                        | 101  | 103                       | 102  | 103                    | 105  | 98                        |
|                               | RA              | 43,6 vol%                 | 54   | 24 mEq/l                  | 25   | 23                     | 22   | 25,5                      |
| N.F.S.                        | G R             | 4 000 000/mm <sup>3</sup> |      | 4 000 000/mm <sup>3</sup> |      |                        |      | 3 350 000/mm <sup>3</sup> |
|                               | G.B.            | 36 200/mm <sup>3</sup>    |      | 22 400/mm <sup>3</sup>    |      | 16 200/mm <sup>3</sup> |      | 9 900/mm <sup>3</sup>     |
| Electrol.<br>urin.            | Na <sup>+</sup> |                           | 176  | 67                        | 282  | 139                    | 112  | 58                        |
|                               | K <sup>+</sup>  |                           | 80   | 54                        | 80   | 51                     | 36   | 33                        |
|                               | Cl <sup>-</sup> |                           | 204  | 70                        | 216  | 75                     | 41   | 33                        |

Traitement

| Jour  | Pénicil-<br>line I.V<br>(mil-<br>lions<br>unités) | Chloram-<br>phénicol<br>I.V.<br>(g/jour) | Sulfamide<br>I.M.(So-<br>lumédine)<br>(g/jour) | Hémisuc-<br>cinate<br>d'hydro-<br>cortisone<br>I.V.<br>(mg/jour) | Traitement<br>intra-<br>rachidien<br>(Soframycine) |
|-------|---------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| 1     | 40                                                | 2                                        | 2                                              |                                                                  |                                                    |
| 2     | 40                                                | 2                                        | 4                                              |                                                                  |                                                    |
| 3     | 60                                                | 2                                        | 4                                              |                                                                  |                                                    |
| 4-8   | 60                                                | 2                                        | 4                                              |                                                                  | 20 mg/jour                                         |
| 9     | 30                                                | 2                                        | 4                                              |                                                                  |                                                    |
| 10    | 90                                                | 2                                        | 4                                              | 50                                                               |                                                    |
| 11-18 | 60                                                | 2                                        | 4                                              | 50                                                               |                                                    |
| 19-21 | 40                                                | 2<br>+1,5 g<br>p.os                      | 3                                              |                                                                  |                                                    |

La pénicilline fut administrée en perfusions intra-veineuses de 1000-1500 ml de sérum glucosé isotonique resp. de sérum physiologique par jour. Dans le courant de la deuxième semaine la malade fut mise transitoirement à un traitement anti-coagulant modéré.

Résumé de l'observation VII - Georges V..., âgé de 40 ans est admis dans le service le 23.4.64 pour un syndrome méningé franc, hautement fébrile et de discrets troubles de la conscience (obnubilation et difficultés d'idéation). Le malade quitte le service le 21.5.64 guéri.

La maladie s'était déclarée brutalement au matin du 23.4.64 par de la fièvre à 39,2°C, une céphalée intense et une légère raideur de la nuque. Le malade aurait vomi la veille au soir.

Les antécédents permettent de conclure à une imprégnation éthylique chez ce malade. L'interrogatoire ne permet pas de retrouver une porte d'entrée. Les radiographies des sinus objectivent une légère diminution de transparence des sinus frontal et maxillaire droits. Comme les radiographies ne furent pratiquées que dix jours après l'admission il est vraisemblable que les lésions étaient plus nettes au début et que la méningite a eu comme point de départ une sinusite, d'autant plus que l'examen clinique initial permit de voir du pus dans le nasopharynx.

A l'examen clinique, le jour de l'admission, il existe un syndrome méningé franc ; on est frappé par la dissociation du pouls et de la température : pouls régulier à 60 battements/min. L'auscultation cardio-pulmonaire ne révèle pas d'anomalies. La tension artérielle est de 15/8 cm de Hg. Le foie induré débord le rebord costal de 2 T.D. Pas de signes neurologiques d'atteinte cérébrale en foyer.

Le diagnostic de méningite à pneumocoques fut établi sur les résultats de la culture du L.C.R.

L'évolution s'est faite sans complications vers la guérison obtenue au bout de 13 jours.

En conclusion il s'agissait d'une méningite à pneumocoques à début brutal, cependant non comateux, ayant eu comme porte d'entrée une sinusite frontale droite chez un sujet jeune et éthylique. Une guérison sans séquelles fut obtenue au

bout de deux semaines.

Les examens de laboratoire et les éléments du traitement figurent dans les tableaux suivants.

Examens de laboratoire

|                      |             |                           |      |      |
|----------------------|-------------|---------------------------|------|------|
|                      |             | 24.4.64                   | 28.4 | 5.5  |
| Ponction<br>lombaire | Sucre       | 0,68 g°/°°                | 0,68 | 0,60 |
|                      | Albumine    | 0,37 g°/°°                | 0,40 | 0,25 |
|                      | Chlorures   | 6,66 g°/°°                | 6,61 | 7,15 |
|                      | Cellules    | 128                       | 88   | 76   |
|                      | Examen dir. |                           |      |      |
|                      | Culture     | +                         |      |      |
| Glycémie             |             | 1,02                      |      |      |
| Glycosurie           |             | ++                        |      |      |
| Urée sanguine        |             | 0,43                      |      |      |
| N.F.S.               | G.R.        | 4 500 000/mm <sup>3</sup> |      |      |
|                      | G.B.        | 10 000/mm <sup>3</sup>    |      |      |

Traitement

| Jour  | Pénicilline<br>I.V.<br>(millions/<br>jour) | Chloramphénicol<br>I.V.<br>(g/jour) | Sulfamide<br>p.os<br>(g/jour) | Colimycine<br>I.V.<br>(millions/jour) |
|-------|--------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------|
| 1-6   | 15                                         | 1,5                                 | 6                             | 6                                     |
| 7-9   | 15                                         | 1,5                                 | 6                             | -                                     |
| 10-17 | 15                                         | 1,5                                 | 6                             | -                                     |

La pénicilline fut administrée en perfusion intra-veineuse de 1500 ml de sérum glucosé isotonique par jour.

Résumé de l'observation VIII - Jeanne B..., âgée de 78 ans est hospitalisée le 14.4.69 pour un état hautement fébrile avec troubles de la conscience et succombe en moins de 24 heures dans un tableau de coma carus.

Dans les antécédents on note un diabète sucré, vraisemblablement mal équilibré depuis plusieurs années et une hypertension artérielle fixée très élevée : 24/16 cm de Hg. Le début de la maladie actuelle se situe environ 8 jours avant l'hospitalisation. La malade était fébrile, se plaignait d'asthénie et d'anorexie et souffrait de nausées et de quelques vomissements tout en toussant un peu. Elle consulte après quatre jours d'évolution de la maladie. Les troubles sont rapportés à un accident vasculaire. Dans les jours suivants les vomissements s'accroissent ; il apparaît une hypoacousie et une photophobie.

A l'admission on renregistre 39°C de température. La malade se trouve dans un coma vigil. On est frappé par l'absence de raideur de la nuque. La tête et les yeux sont déviés du côté gauche. Les deux bases pulmonaires sont encombrées à l'auscultation. Il existe une tachypnée. Le rythme cardiaque est accéléré et régulier. La tension artérielle est de 13/7 cm de Hg (!). L'haleine a une odeur acétonémique. La glycémie était dans la matinée de 3,52 g/100. Dans le courant de l'après-midi la malade tombe dans le coma diabétique ; la détermination du pH sanguin donne 7,27. Dans les urines on retrouve du sucre et de l'acétone.

Le diagnostic de méningite à pneumocoque est établi à la suite d'un examen microscopique direct du L.C.R. qui permet de voir de nombreux diplocoques encapsulés gram +.

La présomption, fournie par l'examen clinique antérieur, d'un foyer cérébral gauche est confirmée par l'apparition d'une crise Bravais-Jacksonienne droite et un écoulement purulent de l'oreille gauche. Paradoxalement l'E.E.G. fournit un tracé désorganisé et désynchronisé ne contenant aucun signe d'activité paroxystique en foyer. Au cours de la nuit la malade s'enfonce dans un coma carus et meurt le lendemain matin.

Durant la courte hospitalisation les valeurs de la tension artérielle sont toujours restées satisfaisantes.

A l'autopsie on retrouve une méningite de la convexité et de la base du cerveau, des ramollissements cérébraux dans les noyaux de la base à droite, une stéatose hépatique et un pancréas en régression adipeuse, ainsi que quelques foyers hémorragiques dans les surrénales. Le myocarde avait une apparence normale, de sorte qu'il faut mettre en doute l'importante hypertension artérielle.

En conclusion il s'agissait d'une méningite à pneumocoque à début progressif survenue chez une diabétique de 78 ans et ayant pour origine vraisemblablement une otite moyenne purulente gauche méconnue.

L'évolution, fatale en moins de 24 heures, fut compliquée par un coma acido-cétosique.

Les examens de laboratoire et les éléments de traitement sont contenus dans les tableaux suivants.

Remarque : D'après l'antibiogramme le pneumocoque était résistant à la pénicilline, au chloramphénicol, à l'érythromycine, à la céphaloridine et aux tétracyclines ainsi qu'à la spiramycine. Il était sensible uniquement à la lincocine.

Examens de laboratoire

|                               |                        |                           |                                                |
|-------------------------------|------------------------|---------------------------|------------------------------------------------|
|                               |                        | 14.4.69                   | 14.4 (après 30 U<br>d'insuline or-<br>dinaire) |
| Ponction<br>lombaire          | Sucre                  | 2,08                      | 0,91                                           |
|                               | Albumine               | 2,52                      | 2                                              |
|                               | Chlorures              | 6,9                       |                                                |
|                               | Cellules               | 48 000                    |                                                |
|                               | Examen dir.            | +                         |                                                |
|                               | Culture                | +                         |                                                |
| Glycémie                      |                        | 2,26                      |                                                |
| Glycosurie                    |                        | ++ AC +                   |                                                |
| Urée sanguine                 |                        | 0,59 g°/oo                |                                                |
| Electro-<br>lytes<br>sanguins | Na <sup>+</sup>        | 138 mEq/l                 |                                                |
|                               | K <sup>+</sup>         | 4,3 "                     |                                                |
|                               | Cl <sup>-</sup>        | 103 "                     |                                                |
|                               | RA                     | 19 "                      |                                                |
| G.R.                          |                        | 4 900 000/mm <sup>3</sup> |                                                |
| G.B.                          |                        | 40 000/mm <sup>3</sup>    |                                                |
| Gaz du<br>sang                | pH                     | 7,27                      |                                                |
|                               | Hb O <sub>2</sub>      | 93 %                      |                                                |
|                               | Pa O <sub>2</sub>      | 75 mm Hg                  |                                                |
|                               | Pa CO <sub>2</sub>     | 14 mm Hg                  |                                                |
|                               | CO <sub>2</sub> plasm. | 14,9 vol.%                |                                                |

Traitement

| Jour | Pénicil-<br>line | Chlo-<br>ram-<br>phéni-<br>col | Sulfa-<br>mide<br>(Solu-<br>médine) | Hémi-<br>succin-<br>ate<br>d'hydro-<br>corti-<br>sone | Traitement<br>I.R.      | Autres<br>antibio-<br>tiques                 | Insuline                                    |
|------|------------------|--------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------|---------------------------------------------|
| 1    | -                | -                              | 3g I.M                              | -                                                     | 30mg Sofra.<br>75mg HSH | 3 amp.<br>Gental-<br>line<br>6 g Ke-<br>flin | 60 unités<br>d'insu-<br>line or-<br>dinaire |

Résumé de l'observation IX - Etienne P..., âgé de 37 ans, entre dans le service le 25.3.65. Il se trouve à ce moment dans un coma mis sur le compte d'une intoxication au procainadiol, diagnostic écarté rapidement.

Les antécédents sont jalonnés par des traumatismes crâniens, dont le premier se situe en 1960 et fut accompagné par un pneumothorax. Des radiographies du crâne, faites en 1963 lors du 2e accident n'avaient pas permis de déceler un trait de fracture. La maladie actuelle débute par un syndrome ressemblant à une banale infection grippale environ trois semaines avant l'hospitalisation. Sous un traitement d'abord symptomatique, puis antibiotique conduit à la streptomycine, la pénicilline et la terramycine, la température oscille entre 38° et 41°C. Le malade se plaint d'une otalgie. Une paracentèse ramène du pus et du sang. La veille de l'admission le malade souffrait de céphalées intenses. Le médecin consulté n'observe pas encore de raideur de la nuque. Le malade est à ce moment subfébrile et fait remarquer qu'il est constipé depuis plusieurs jours. Le malade est ensuite adressé d'urgence à l'hôpital du fait de la survenue subite d'une perte de conscience.

A l'examen d'entrée, le malade se trouve dans un coma vigil modéré et agité et présente des mouvements carphologiques des deux mains. La température culmine à 39,8°C. La tension artérielle est de 14/8 cm de Hg. A l'examen neurologique on met en évidence un strabisme interne droit. Raideur de la nuque et signe de Kernig sont bien prononcés à ce moment. Le lendemain les signes méningés sont toujours aussi nets ; on trouve par ailleurs un réflexe cutané plantaire en extension. Le reste de l'examen clinique semble normal.

Le diagnostic de méningite à pneumocoque est établi sur les résultats d'une ponction lombaire qui ramène un liquide purulent et verdâtre et dans lequel on retrouve aussi bien à l'examen direct qu'en culture le pneumocoque.

L'évolution est marquée par un coma carus durant une dizaine de jours et nécessite une trachéotomie et la mise sous respirateurs artificiels. On observe par ailleurs au cours de

la première semaine des crises comitiales toniques et cloniques, tantôt limitées au membre supérieur droit, tantôt généralisées et prenant leur point de départ au pouce droit. A l'examen neurologique on est frappé par des réflexes cornéens abolis, un myosis bilatéral, des réflexes cutanés plantaires indifférents et des réflexes ostéo-tendineux très diminués aux membres supérieurs et abolis aux membres inférieurs. Les fonds d'oeil droit et gauche semblent normaux. /A l'E.E.G. on enregistre le 29.3 une alternance périodique de tracé plat très légèrement oscillant et des paroxysmes de pointes et de quelques ondes lentes généralisées qui prédominent sur l'hémisphère gauche sur les territoires temporo-pariétaux et qui ne sont pas influencés par les stimulations sensorielles. /Le 31.3 on pratique un évidement pétro-mastoïdien droit. Le lendemain les convulsions cessent et l'examen neurologique redevient normal. /Le tracé électro-encéphalographique est encore très perturbé le 5.4. : tracé plat et coupé de pointes qui prédominent légèrement sur l'hémisphère gauche. /La conscience revient vers le 7.4. ; le malade aphasique exécute des ordres mais se trompe dans les réponses, p. ex. quand on lui demande de serrer la main, il tire la langue. Un examen neurologique méticuleux n'objective, en dehors d'une diplopie avec ptosis gauche et d'un strabisme externe à gauche, pas de déficit moteur, ni de déficit sensitif. Dans la 3e semaine d'hospitalisation le foyer mastoïdien continue de suppurer, la température plafonne à 39° et les signes méningés sont toujours nets. Un foyer infectieux pulmonaire est exclu. On se décide le 20.4. à arrêter le traitement antibiotique ayant comporté une dose journalière de 30 millions d'unités de pénicilline et de 3 g de chloramphénicol. Finalement on arrive à dépister une infection urinaire à Proteus et à Aerobacter qui est rapidement jugulée après quelques jours d'administration de Nogram. Les clochers fébriles rémittants et accompagnés de frissons s'atténuent pour disparaître finalement. Des hémocultures répétées sont restées stériles. /Un E.E.G. refait le 14.4 montrait une nette amélioration du tracé avec régénération d'une ébauche de synchronisation. /Au cours du séjour du malade dans le coma on ne note pas de troubles respiratoires ni de déséquilibre de la balance hydro-électrolytique. Le malade **sort** guéri le 12.5.65 avec comme seule séquelle un ptosis gauche. Un E.E.G. de contrôle au 15.12.66 montrait une bonne organisation fondamentale formée d'ondes alpha peu voltées. Il n'existait aucune surcharge pathologique. La réactivité aux stimuli sensoriels était bonne. Revenu en consultation en novembre 67, le malade se déclare en bonne santé.

En conclusion il s'agissait d'une méningite à pneumocoques à début foudroyant sur une ancienne fracture de la base du crâne dont l'évolution compliquée par l'apparition d'un état de mal convulsif avec atteinte cérébrale en foyer gauche et d'une infection urinaire à caractère septicémique fut néanmoins favorable. La guérison obtenue fut sans séquelles.

Examens de laboratoire (Valeurs exprimées en g°/‰)

|                   |           | 25.3.65 | 26.3 | 27.3 | 29.3                         | 31.3 | 1.4                          | 4.4                          | 9.4                          | 16.4                         |
|-------------------|-----------|---------|------|------|------------------------------|------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| Ponction lombaire | Sucre     | 0,10    |      | 0,20 |                              | 0,50 | 0,65                         | 0,60                         | 0,50                         | 0,55                         |
|                   | Albumine  | 3,80    |      | 1,6  |                              | 0,75 | 0,20                         | 0,35                         | 0,20                         | 0,30                         |
|                   | Chlorures | 5,75    |      | 5,8  |                              | 6,85 | 6,95                         | 7,05                         | 6,95                         |                              |
|                   | Cellules  | 17000   |      |      | 98                           |      | 90                           | 1                            | 4                            | 10                           |
|                   | Exm. dir. | +       |      |      | -                            |      |                              |                              |                              |                              |
|                   | Culture   | +       |      | +    | -                            |      | -                            | -                            | -                            |                              |
| Glycémie          |           |         | 2,10 |      |                              |      |                              |                              |                              |                              |
| Glycosurie        |           |         | +AC+ |      |                              |      |                              |                              |                              |                              |
| Urée              |           |         | 0,28 |      |                              |      |                              |                              |                              |                              |
| H.F.S.            | G.R.      |         |      |      | 3 000 000<br>mm <sup>3</sup> |      | 2 500 000<br>mm <sup>3</sup> | 3 900 000<br>mm <sup>3</sup> | 4 000 000<br>mm <sup>3</sup> | 4 600 000<br>mm <sup>3</sup> |
|                   | G.B.      |         |      |      | 20 900<br>mm <sup>3</sup>    |      | 11 000<br>mm <sup>3</sup>    | 13 200<br>mm <sup>3</sup>    | 12 000<br>mm <sup>3</sup>    | 10 900<br>mm <sup>3</sup>    |

Traitement

| Jour  | Pénicil-<br>line I.V. | Chloram-<br>phénicol<br>I.V. | Sulfamide<br>I.M<br>(Solumé-<br>dine) | Hémisuc-<br>cinate<br>d'hydro-<br>cortisone<br>I.V(HSH) | Traitement<br>intra-rachidien    |
|-------|-----------------------|------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------------------------|----------------------------------|
| 1     | 32 mil-<br>lions      | 2 g                          | 2 g                                   | 100 mg                                                  |                                  |
| 2     | 30 "                  | 2 g                          | 6 g                                   | 100 mg                                                  | 25 mg Streptomycine              |
| 3     | 20 "                  | 2 g                          | -                                     | 100 mg                                                  | 25 mg streptomycine<br>25 mg HSH |
| 4-13  | 30 "                  | 3 g                          | -                                     | 200 mg                                                  | 25 mg Streptomycine<br>25 mg HSH |
| 13-17 | 30 "                  | 3 g                          | -                                     | 100 mg                                                  | -                                |
| 17-26 | 30 "                  | 2 g                          | -                                     | 50 mg                                                   | -                                |

La pénicilline fut administrée en perfusion intra-veineuse de 2000-3000 ml de sérum glucosé isotonique par jour. 1500 ml de sang total furent transfusés. Des électrolytes sous forme de concentrés de chlorures de sodium et de potassium furent associés aux perfusions.

Résumé de l'observation X - Paul G ..., âgé de 22 ans entre dans le service le 15.12.65 pour suspicion de méningite et sort guéri le 31.12.65 de son propre chef sans prolonger davantage la phase de convalescence à l'hôpital.

Les antécédents sont marqués par une primo-infection tuberculeuse à l'âge de 12 ans, des troubles caractériels au cours de l'enfance et de l'adolescence ainsi que par une tentative non réussie de suicide par défenestration en 1960. Le malade s'était fracturé le fémur gauche et la jambe droite et avait subi un traumatisme cranien avec fracture temporo-frontale. Après être resté deux mois dans le coma, il subsistait comme séquelle un écoulement de liquide céphalo-rachidien par le nez. Au cours d'une intervention neuro-chirurgicale la même année, le Professeur DAVID ferma la brèche dure-mérienne. Un an après le traumatisme apparut un état de mal comitial. La dernière crise comitiale avant l'apparition de la méningite se situait au printemps de l'année 1965. Au cours du mois de novembre 65 le malade note l'apparition d'une rhinorrhée indolore et incolore, qui persiste quelques semaines. Le malade ne s'en inquiète guère et ne consulte pas. La rhinorrhée s'arrête spontanément, et un bon état de santé semble rétabli. Le 10 décembre 65 cependant le malade prend froid au cours d'un travail pénible. La température monte au cours des jours suivants. Le malade arrête le travail le 14.12.65, la température ayant atteint entre temps 39°C, et se souvient, à l'interrogatoire, d'un grand malaise avec frisson.

A son admission il se plaint de céphalées frontales, de nausées sans vomissements et de constipation. A l'examen on note une raideur discrète de la nuque. Il n'existe pas de signe en faveur d'une atteinte cérébrale en foyer. L'examen clinique cardio-pulmonaire est normal.

Le diagnostic de méningite à pneumocoque est établi sur le résultat de la ponction lombaire et d'une hémoculture (Dr NATIVELLE) pratiquées le lendemain. Les signes méningés se précisent le lendemain de l'admission. On note en outre une discrète obnubilation. Un prélèvement de gorge au 16.12 donne une prédominance de cocci Gram +. On découvre chez le malade une hypoacousie bilatérale, mise sur le compte du traumatisme

cranien survenu en 1960. L'examen O.R.L. permet d'objectiver une rhinite catarrhale hypertrophique.

Dans les suites on observe une amélioration rapide de l'état général. Après cinq jours on note l'efflorescence d'un herpès péri-buccal et tonsillaire. Temporairement les réflexes rotuliens sont bilatéralement diminués.

En conclusion il s'agissait d'une méningite à pneumocoque sur ancienne fracture de la base du crâne à début progressif et compliquée par une septicémie à pneumocoques, ayant guéri apparemment sans séquelles.

Les examens de laboratoire et les éléments de traitement sont consignés dans les tableaux suivants.

Remarques :

1) Deux E.E.G. pratiqués en début de méningite montraient un foyer temporo-frontal droit.

2) L'antibiogramme faisait apparaître que le pneumocoque en question était sensible à la pénicilline, l'oxacilline, la tétracycline, l'érythromycine, la streptomycine et la spiramycine, mais résistant au chloramphénicol et à l'ampicilline et à l'adiazine.

Examens de laboratoire

|                      |                | 15.12.65                   | 16.12 | 18.12 | 22.12 | 28.12                        |
|----------------------|----------------|----------------------------|-------|-------|-------|------------------------------|
| Ponction<br>lombaire | Sucre g°/‰     |                            | 0,10  | 0,50  | 0,60  |                              |
|                      | Albumine g°/‰  |                            | 2,7   | 0,70  | 0,28  |                              |
|                      | Chlorures g°/‰ |                            | 6,8   | 6,90  | 7,37  |                              |
|                      | Cellules       |                            | 1720  | 884   | 59    |                              |
|                      | Exam.dir.      |                            | +     | -     |       |                              |
|                      | Culture        |                            | +     | -     |       |                              |
| Glycémie             |                | 1,36 g°/‰                  |       |       |       |                              |
| Glycosurie           |                | 0                          |       |       |       |                              |
| Urée sanguine        |                | 0,25 g°/‰                  |       |       |       |                              |
| N.F.S.               | G.R.           | 5 mill/<br>mm <sup>3</sup> |       |       |       | 4,3 mill/<br>mm <sup>3</sup> |
|                      | Hgb            | 14,4 g %                   |       |       |       | 12,05 g%                     |
|                      | G.B.           | 24500 mm <sup>3</sup>      |       |       |       | 10000<br>mm <sup>3</sup>     |

Traitement

| Jour  | Pénicilline<br>I.V.<br>(millions) | Chloramphénicol<br>I.V. (g) | Sulfamide<br>I.M. (Dagénan)<br>(g) | Streptomycine<br>I.M. (g.) |
|-------|-----------------------------------|-----------------------------|------------------------------------|----------------------------|
| 1     | -                                 | -                           | -                                  | -                          |
| 2     | 45                                | 3                           | 3 g p.os<br>1 g I.M.               | 1,5                        |
| 3-11  | 45                                | 2                           | 3 g p.os                           | 1                          |
| 12-17 | 45                                | 2                           | 3                                  | -                          |

La pénicilline fut administrée en perfusion intra-veineuse de 1500 ml de sérum glucosé isotonique par jour.

Vue d'ensemble des cas de méningites

| Ma-<br>la-<br>de<br>n° | Age<br>Sexe | Durée<br>mala-<br>die<br>avt.<br>tt.<br>(j.) | Signes cli-<br>niques                                                                                      | Porte<br>d'en-<br>trée                                | Liquide cérébrospinal                       |               |                                                            |                           |                                                                  |                                                                    |                     |
|------------------------|-------------|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------|---------------|------------------------------------------------------------|---------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------|
|                        |             |                                              |                                                                                                            |                                                       | Jour                                        | Pres-<br>sion | Leu-<br>cocy-<br>tes                                       | % des<br>polyn.           | Proti-<br>des                                                    | Sucres                                                             | Cul-<br>ture        |
| I<br>+                 | 62<br>♂     | 2                                            | -coma<br>-détresse<br>respiratoi-<br>re<br>-arrêt car-<br>diaque pré-<br>terminal                          | Otite<br>mo-<br>yenne                                 | 1                                           |               | 4000                                                       | 100                       | 22g/l                                                            | 0,10<br>g°/°°                                                      | +                   |
| II<br>+                | 35<br>♀     | 2                                            | -semi coma<br>-dyspnée<br>C.Stokes<br>-anémie<br>-collapsus<br>cardio-vas.                                 | Pneu-<br>monie                                        | 1<br>2<br>3<br>4                            |               | 340                                                        | 100                       | 5,8g/l                                                           | 0,10                                                               | +                   |
| III<br>+               | 51<br>♂     | 15                                           | -syndrome<br>méningé<br>-encombres<br>ment bron-<br>cho-pulm.<br>-dénutriti-<br>on<br>-deshydrata-<br>tion | Pneu-<br>monie<br>droi-<br>te                         | 1<br>2<br>3<br>4<br>5                       |               | 3200<br>2200<br>3600<br>7200<br>770                        | 90%<br><br><br>80%<br>76% | 5<br>3,2<br>2<br>2,2<br>1,4                                      | 0,13<br>0,15<br>0,10<br>0,10<br>0,34                               | -<br><br><br>-<br>- |
| V                      | 37<br>♂     | 1                                            | -syndrome<br>méningé                                                                                       | Furon-<br>cle du<br>C.A.E<br>Anc.<br>fract.<br>rocher | 1<br>2<br>3<br>4<br>5<br>6<br>7<br>13<br>22 |               | 18000<br>4600<br>380<br>620<br>106<br>56<br>12<br>25<br>14 | 90%<br>70%<br><br><br>15% | 4,5<br>2,7<br>0,6<br>0,75<br>0,7<br>0,65<br>0,64<br>0,57<br>0,38 | 0,10<br>0,40<br>0,30<br>0,34<br>0,44<br>0,4<br>0,4<br>0,32<br>0,55 | +                   |

à pneumocoques observés

| Durée de la fièvre (jours)      | Durée du coma (jours) | Hémo-culture | Maladie associée                                                        | Erreur de diagnostic au départ |
|---------------------------------|-----------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 2                               | 2                     |              | diabète sucré                                                           | +                              |
| 4<br>hypothermie inter-courante | 4                     | -            | diabète sucré                                                           | +                              |
| 5                               | -                     | ++           | dénutrition chez un alcoolique - ulcère variqueux, ancienne tuberculose | +                              |
| 7                               | -                     | -            | -                                                                       | -                              |



à pneumocoques observés

| Durée de la fièvre (jours) | Durée du coma (jours) | Hémo-culture | Maladie associée                                                                                                        | Erreur de diagnostic au départ |
|----------------------------|-----------------------|--------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|
| 10                         | -                     | -            | Ethylisme                                                                                                               | -                              |
| 1 ½                        | 1 ½                   | -            | Diabète sucré                                                                                                           | +                              |
| 8                          | -                     |              | Epilepsie post-traumatique                                                                                              | +                              |
| 15                         | obnubilé pdt 6 j.     |              | -Hypertension artérielle<br>-Insuffisance coronaire<br>- Artérite M.I<br>-Insuffisance rénale<br>- Diabète sucré latent | -                              |

Vue d'ensemble des cas de méningites

| Ma-<br>la-<br>de<br>n° | Age     | Durée<br>mala-<br>die<br>avt.<br>tt.(j.) | Signes<br>cliniques                                                                                                                               | Porte<br>d'entrée                                                                              | Liquide cérébrospinal |               |                 |                |               |             |              |
|------------------------|---------|------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|---------------|-----------------|----------------|---------------|-------------|--------------|
|                        |         |                                          |                                                                                                                                                   |                                                                                                | Jour                  | Pres-<br>sion | Leuco-<br>cytes | % des<br>poly. | Pro-<br>tides | Sucre       | Cul-<br>ture |
| IV                     | 49<br>♀ | ½                                        | -Coma carus<br>-Convulsions<br>-Troubles<br>respiratoi-<br>res                                                                                    | ancienne<br>fractu-<br>re du<br>rocher<br>gauche                                               | 1                     |               | 4800            | 95             | 5,2           | tra-<br>ces | +            |
|                        |         |                                          |                                                                                                                                                   |                                                                                                | 1                     |               | 210             | 96             | 10            | 0,25        | -            |
|                        |         |                                          |                                                                                                                                                   |                                                                                                | 2                     |               | 600             | 79             |               |             |              |
|                        |         |                                          |                                                                                                                                                   |                                                                                                | 3                     |               | 500             | 85             |               |             |              |
|                        |         |                                          |                                                                                                                                                   |                                                                                                | 5                     |               | 1730            | 80             | 3             | 0,35        |              |
|                        |         |                                          |                                                                                                                                                   |                                                                                                | 7                     |               | 63              | 55             | 1,5           | 0,55        |              |
|                        |         |                                          |                                                                                                                                                   |                                                                                                | 9                     |               | 15              |                |               |             |              |
|                        |         |                                          |                                                                                                                                                   |                                                                                                | 15<br>36              |               | 12<br>12        |                |               |             |              |
| IX                     | 37<br>♂ | 7                                        | -Coma vigil<br>tournant au<br>coma carus<br>-Convulsions<br>prédominant à<br>droite<br>-Infection<br>urinaire à<br>caractère<br>septicémi-<br>que | otite<br>purulen-<br>te droi-<br>te sur<br>ancienne<br>fracture<br>du crâ-<br>ne mé-<br>connue | 1                     |               | 17000           | 95             | 3,8           | 0,10        | +            |
|                        |         |                                          |                                                                                                                                                   |                                                                                                | 2                     |               |                 |                |               |             |              |
|                        |         |                                          |                                                                                                                                                   |                                                                                                | 3                     |               |                 |                | 1,6           | 0,20        | +            |
|                        |         |                                          |                                                                                                                                                   |                                                                                                | 5                     |               | 98              | 94             |               |             | -            |
|                        |         |                                          |                                                                                                                                                   |                                                                                                | 6                     |               | 24              |                | 0,7           |             | -            |
|                        |         |                                          |                                                                                                                                                   |                                                                                                | 9                     |               | 10              |                | 0,3           | 0,55        | -            |
|                        |         |                                          |                                                                                                                                                   |                                                                                                | 12                    |               | 14              |                | 0,35          | 0,60        | -            |
|                        |         |                                          |                                                                                                                                                   |                                                                                                | 23                    |               | 10              |                | 0,3           | 0,55        | -            |

à pneumocoques observés

| Durée de la fièvre (jours) | Durée du coma (jours) | Hémo-culture | Maladie associée | Erreur de diagnostic au départ | Guérison |
|----------------------------|-----------------------|--------------|------------------|--------------------------------|----------|
| 8                          | 8                     |              | 0                | +                              | +        |
| 31                         | 14                    |              | 0                | +                              | +        |



## SYMPTOMATOLOGIE CLINIQUE

-:-

Le nombre limité de malades que nous avons pu observer ne permet pas de tirer des conclusions générales. Nous essaierons d'analyser nos données à la lumière des résultats obtenus par d'autres auteurs ayant pu réunir un ensemble plus important d'observations.

A - Porte d'entrée : Il est important de rechercher la porte d'entrée du pneumocoque non seulement pour apporter un élément étiologique de valeur, mais aussi en vue d'empêcher la survenue d'une rechute ou d'une récurrence. Cette recherche doit faire partie de l'examen clinique initial et devra s'appuyer, pour autant que l'état général du malade le permet et pour autant que l'on ne retarde pas la mise en route du traitement, obligatoirement de radiographies de la voûte et de la base crâniennes, ainsi que des sinus, des mastoïdes et des deux poumons. Parfois l'infection méningée se fait par voie hématogène. Il sera donc nécessaire de procéder avant tout traitement antibiotique à des hémocultures répétées.

Si la porte d'entrée du méningocoque est presque toujours une angine aiguë, celle du pneumocoque peut être très variée. Nous avons pu retrouver chez tous nos malades une porte d'entrée quatre fois une ancienne fracture de la base du crâne, quatre fois une otite moyenne purulente (un malade présentant une otite moyenne purulente sur une ancienne fracture du crâne), une fois une sinusite frontale et deux fois une pneumonie.

Il en ressort la fréquence des traumatismes crâniens à l'origine des méningites à pneumocoques (M.P). SCHWARTZ et coll. insistent sur l'importance de cette étiologie et lui attribuent toutes les rechutes et récurrences de M.P. Il suffit d'un traumatisme crânien souvent minime pour créer une porte d'entrée. Point n'est besoin de découvrir un trait de fracture sur le cliché radiographique. Souvent le malade ne se souvient même

plus du traumatisme crânien. Par un interrogatoire minutieux il est dans de rares cas possible de retrouver une rhinorrhée de liquide céphalo-rachidien (L.C.R.) secondaire à une fracture de la lame criblée de l'ethmoïde ou du rocher avec écoulement de L.C.R. par la trompe d'Eustache dans les fosses nasales. Différentes épreuves permettent de déterminer la nature de ce liquide : détermination du taux du glucose dans le liquide qui s'écoule du nez au moyen de la réaction à la glucose-oxydase ou lorsqu'on voit s'écouler du liquide coloré à la fluorescéine après injection de ce colorant par ponction lombaire, le malade étant couché en position de Trendelenbourg. L'écoulement de L.C.R. par le nez s'arrête souvent brusquement, peu avant l'apparition de la méningite. Toute méningite secondaire passe obligatoirement par une phase caractérisée par des signes d'irritation méningée alors que le L.C.R. est encore stérile, d'aspect semblable à celui des méningites virales ou inflammatoires non infectieuses. Si on arrive à traiter correctement le foyer infectieux otitique ou autre, cette phase est entièrement résolutive.

Le malade X signalait un écoulement de L.C.R. par le nez à la suite d'un traumatisme crânien, cinq ans avant qu'il ne se développe une M.P. Cet écoulement s'était temporairement et spontanément tari et n'avait pas inquiété le malade outre mesure. Il nota néanmoins dans le mois précédant l'infection méningée une reprise de l'écoulement avec tarissement brutal quelques jours avant l'éclosion des premiers symptômes de la méningite. Chez ce malade on a pu ultérieurement mettre en évidence une fracture de la lame criblée de l'ethmoïde. Il est à noter par ailleurs au sujet de cette observation qu'une intervention neuro-chirurgicale de fermeture de la brèche dure-mérienne cinq ans avant la méningite à la suite du traumatisme cranien initial n'avait pas permis d'éviter l'apparition ultérieure d'une infection méningée.

SCHWARTZ et coll. signalent une observation analogue, où deux interventions neuro-chirurgicales n'avaient pas permis une guérison définitive. D'après cet auteur l'écoulement de L.C.R. par le nez ou par l'oreille cesse le plus souvent spontanément. Du point de vue pathogénétique ces récurrences s'expliquent par la création de fistules post-traumatiques dans les sinus frontaux et dans les cellules ethmoïdales ou à travers la lame criblée de l'ethmoïde et l'arrachement de lambeaux de la dure-mère fortement adhérente aux structures osseuses. Ces fistules guérissent lentement et incomplètement avec une tendance à se réouvrir et donner lieu ainsi périodiquement à

une rhinorrhée de L.C.R.

## B - Signes cliniques

### 1. Les données générales

Le tableau clinique de la M.P ressemble dans les grandes lignes à celui rencontré communément dans les méningites suppurées. Néanmoins il présente certaines particularités.

Du classique trépied méningitique on ne retrouve le plus souvent que les vomissements et les céphalées. La constipation est un signe très inconstant ; mais il se peut qu'on oublie souvent de le rechercher dans les antécédents immédiats et comme c'est en outre un signe peu "bruyant", qu'on en sous-estime la fréquence. Plus importants à connaître sont les tableaux cliniques trompeurs qui peuvent retarder l'établissement du diagnostic. EIGLER n'a pu porter ainsi le diagnostic de M.P qu'à l'autopsie chez un nourrisson chez qui la M.P se manifestait uniquement par des épisodes de cyanose. Il est bien connu que le signe de raideur de la nuque peut manquer surtout dans le très jeune âge et chez le vieillard. Bon nombre de méningites purulentes ont une évolution émaillée par une baisse de pression intra-cranienne, due à l'état toxique surtout chez le nourrisson ou à un collapsus vasculaire. L'hypotension se rencontre presque exclusivement chez le nouveau-né et le nourrisson. Une dépression de la fontanelle ne permettra en aucun cas de faire rejeter le diagnostic de méningite. Le signe de la nuque molle est en faveur d'une hypotension intra-cranienne. Chez le vieillard la méningite évolue souvent sous le masque d'un accident vasculaire cérébral avec des signes neurologiques en foyer ou bien elle rend patente une affection méconnue qui risque de retenir seule l'attention. Il s'agit le plus souvent d'un diabète sucré méconnu qui tend rapidement à se décompenser et à menacer le pronostic vital plus que la méningite. Une méningite survenant chez un alcoolique au foie déjà lésé évoluera fréquemment vers la mort du fait d'une décompensation des fonctions hépatiques. Chez les adultes sains la survenue d'une méningite qui constitue pour le médecin praticien une éventualité somme toute relativement rare, le risque de confusion avec des affections saisonnières, type "grippales" est fréquente.

Si l'hypotension intra-crânienne semble devoir rester l'exception, l'hypertension intra-crânienne est la règle au cours de la M.P. SCHWARTZ et coll. ont pu mesurer des élévations de pression jusqu'à 600 mm de soluté salé physiologique.

A ce propos, il faut remarquer que la mortalité fut plus élevée chez les hypertendus intra-craniens. Malgré l'hypertension intracranienne les auteurs n'observaient que rarement de l'oedème papillaire. Ils constataient cependant que l'oedème papillaire allait de pair fréquemment avec un processus pathologique à type d'empyème sous-dural, d'abcès cérébral ou de thrombose des sinus veineux. S'il est vrai qu'une ponction lombaire peut précipiter l'engagement du lobe temporal ou du cervelet en cas d'hypertension intra-cranienne, il n'en est pas moins vrai que la méconnaissance d'une méningite par crainte de faire une ponction lombaire, constitue une erreur encore plus lourde de conséquences.

2. Les modes de début de la M.P ont été classés par RAPIN et coll. en fonction de l'existence ou non d'un coma à un moment donné de la maladie. Le choix de ce paramètre permet le mieux de se faire une idée, non pas tellement sur le pronostic de la maladie que sur l'évolution qu'elle va suivre, les formes comateuses ayant le plus souvent une guérison tardive. On peut ainsi distinguer :

a) le début foudroyant, défini par l'installation dramatique simultanée du syndrome infectieux, des signes méningés et d'un coma qui survient moins de 24 heures après l'apparition des premiers symptômes.

b) le début brutal, défini par l'installation rapide des signes infectieux et méningés, le coma, s'il existe, n'apparaissant pas dans la première journée.

c) le début progressif, défini par l'installation en plusieurs jours de signes infectieux et méningés de groupement progressif, le coma, s'il existe, étant tardif et lié à la méconnaissance de la maladie ou à une complication évolutive.

### 3. Le diagnostic

Le diagnostic clinique et le diagnostic étiologique se fondent sur l'association de céphalées, de vomissements et d'une raideur de la nuque avec l'opisthotonos comme expression la plus grave, un signe de Kernig net, ainsi qu'un liquide purulent à la ponction lombaire dans lequel on peut voir à l'examen microscopique direct des diplocoques Gram + encapsulés et

qui donne à la culture des pneumocoques.

A côté du syndrome méningé franc que nous avons pu observer chez tous nos malades sauf chez la malade de 78 ans qui n'avait pas de raideur de la nuque (obs.VIII), le diagnostic exact étant pour cette raison porté avec quelques jours de retard, la plupart des malades présentaient un éventail assez varié d'autres signes neurologiques allant de la paralysie transitoire du nerf moteur oculaire externe jusqu'aux crises convulsives généralisées. L'existence de signes d'irritation cérébrale diffuse ou de signes de localisation ne semble pas grever l'évolution de la méningite. Nous ne sommes pas en mesure de tirer des conclusions sur les données isolées que nous possédons. RAPIN et coll. ont pu affirmer dans une étude plus large qu'il en est ainsi.

#### 4. Les séquelles

Il aurait été intéressant de faire un bilan neurologique post-méningitique chez nos malades. Nous n'avons, hélas, pu le faire que sur une seule malade qui a répondu à notre convocation. Il s'agissait de la malade IV qui avait présenté un tableau clinique particulièrement grave : convulsions localisées et généralisées, coma carus. Cette malade, ancienne traumatisée du crâne a guéri avec comme seule séquelle une surdité partielle droite, occasionnant de légers troubles auditifs subjectifs.

Le malade V qui fut atteint d'une récurrence de méningite à pneumocoque en 1968, avait, à la suite de la première méningite, une épilepsie qui étant donné le court laps de temps la séparant de l'infection méningée (6 mois) doit être considérée comme post-méningitique.

Ainsi sur les six survivants, deux au moins présentent des séquelles non négligeables post-méningitiques. Il est probable que si nous avions eu l'occasion de vérifier l'examen neurologique à cette date des quatre autres malades n'ayant pas répondu à notre convocation le nombre des guérisons avec séquelles aurait été encore plus élevé.

FRIEDERISZICK distingue dans le domaine des séquelles, les lésions organiques définitives et les troubles neuro-psychiques. Les M.P entraînent dans 24 % des cas des lésions organiques définitives contre 23 % à la suite de méningites à Haemophilus influenzae et seulement 9 % à la suite des méningites à

méningocoques. Les troubles neuropsychiques se répartissaient comme suit : 26 % pour les M.P, 35 % pour les méningites à Haemophilus et 31 % pour les méningites à méningocoques. En ce qui concerne les troubles neuropsychiques il est souvent difficile de discerner si les troubles doivent être attribués à la méningite ou au contraire à la constitution spécifique du malade. La proportion considérable des guérisons avec séquelles constitue en quelque sorte la rançon de la baisse du taux de mortalité obtenu depuis l'emploi des antibiotiques. La réduction des guérisons avec séquelles est aussi impérieuse que la baisse de la létalité. Ceci ne devient possible qu'en arrivant aussi vite que possible au diagnostic exact.

## 5. Complications évolutives

Les déficits neurologiques légers comme les parésies ou paralysies transitoires d'un nerf oculo-moteur doivent plutôt être considérées comme des incidents évolutifs ou mieux encore comme des signes cliniques de la M.P, tant ils sont fréquents.

Nous grouperons dans ce chapitre les signes neurologiques, telles les convulsions, bien que celles-ci soient aussi monnaie courante en pédiatrie, lorsqu'on est confronté avec une M.P, les paralysies définitives, les déficits sensoriels définitifs, les abcès cérébraux, les épanchements sous-duraux et extra-duraux, ainsi que l'hydrocéphalie.

### a - Convulsions

NOZZICONACCI souligne la relative fréquence des convulsions au cours des M.P, aussi bien avant le traitement qu'après l'institution du traitement. Dans un petit nombre de cas il a pu établir un rapport de cause à effet entre le traitement intrarachidien à la pénicilline et les convulsions. Dans le chapitre thérapeutique nous reviendrons en détail sur cette éventualité. Par ailleurs le pronostic des formes dont l'évolution sous traitement s'accompagne de convulsions, est, semble-t-il beaucoup plus sombre.

### b - Paralysies

Si on observe rarement des paralysies des muscles moteurs des membres, les atteintes motrices des IIIe, VIe et VIIe paires crâniennes sont relativement fréquentes.

### c - Troubles sensoriels

Plus fréquentes encore sont les atteintes sensorielles. L'atteinte de l'appareil auditif domine l'ensemble des autres complications neurologiques par sa fréquence et sa gravité. NOZZICONACCI a observé deux cas de surdité due à une M.P sur un total de 4 cas de surdité consécutive à une méningite purulente par méningo-névrite ou par labyrinthite aiguë. Il faut noter que l'otite moyenne suppurée n'est pas en cause dans la production de ces lésions. Cliniquement la distinction entre méningo-névrite et labyrinthite est impossible. Les techniques de l'audiométrie objective semblent permettre cette distinction. Cette distinction semble importante du point de vue pronostic ; en effet, la surdité par méningo-névrite est généralement massive, ne régresse pratiquement pas et n'est que rarement susceptible d'être appareillée. Par contre, la surdité cochléaire est habituellement moins massive ; sa courbe audiométrique permet, dans la majorité des cas, un appareillage.

### d - Epanchements sous-duraux

On a rarement pu diagnostiquer les épanchements sous-duraux au-delà de l'âge de deux ans chez des malades souffrant de méningites. Cette constatation n'est cependant pas suffisante pour nier l'existence de tels épanchements chez des malades plus âgés. La transillumination qui constitue le plus sûr moyen de diagnostic de ces épanchements est d'un usage limité chez les enfants plus âgés et les adultes et les ponctions exploratrices sous-durales sont difficiles à réaliser après la fermeture des sutures des os de la calotte crânienne. SCHWARTZ estime pour ces raisons que les épanchements sous-duraux sont aussi fréquents chez les malades plus âgés.

En ce qui concerne le siège anatomique de ces lésions, l'étude microscopique a pu montrer que la lésion siège dans la dure-mère, à sa face profonde et non dans l'espace sous-dural comme cela est généralement admis. On a pu vérifier expérimentalement que l'extravasation sanguine au niveau de la dure-mère était due à un collapsus cérébral. La date d'apparition se situe entre la 2e semaine et le 2e mois de l'évolution. On suspecte l'apparition d'un épanchement dure-mérien sur la persistance de la fièvre ou sa réascension, la réapparition de vomissements, la pâleur avec anémie par spoliation sanguine, certains troubles neurologiques comme de l'irritabilité, de la somnolence, enfin l'apparition de crises convulsives. Bien que la ponction explo-

ratrice semble être le meilleur moyen de diagnostic, la transillumination s'est avérée le moyen le plus simple et aussi le plus utile pour ce diagnostic. On se sert d'une simple torche lumineuse qu'on promène en variant l'incidence du faisceau lumineux sur la voûte crânienne. SCHWARTZ et coll. ont pu dire que la transillumination donnait de meilleurs résultats que l'étude de la courbe thermique, les variations d'humeur, la recrudescence des vomissements, la réapparition de convulsions, un bombement de la fontanelle ou une augmentation du périmètre crânien. L'électro-encéphalographie ne semble pas d'un grand appoint pour le diagnostic de ces collections liquidiennes.

L'évolution sous traitement se fait dans la plupart des cas vers la guérison. On est obligé parfois de répéter la ponction trois à quatre fois jusqu'à tarissement complet de l'épanchement. Les cas rebelles doivent être confiés au neuro-chirurgien. A l'intervention on constate alors souvent des membranes entourant l'épanchement et ayant subi une calcification. Ces cas sont souvent grevés plus tard de séquelles motrices, convulsives et psychiques. DODGE et PORTER n'observaient pas d'amélioration sensible de l'état du malade après les ponctions évacuatrices et considèrent sur la fréquence des ponctions qu'ils ont faites sur une série de malades qu'ils ponctionnaient systématiquement, que les épanchements dure-mériens font partie de l'infection méningée et n'en représentent pas une complication.

L'hydrocéphalie enfin est l'aboutissement redoutable des méningites graves, d'évolution prolongée. Elle est rarement observée et sa pathogénèse n'est pas encore entièrement élucidée.

## PRONOSTIC

-:-

Le pronostic des M.P, autrefois très sombre, s'est progressivement amélioré depuis l'introduction des antibiotiques. Il fallut attendre la découverte de la pénicilline pour en arriver à sauver un malade sur deux atteint de M.P. Les premiers traitements à visée curative appliqués aux M.P, la sérothérapie fondée sur l'existence de types pneumococciques à caractère antigénique variable et les sulfamides, d'action bactériostatique avaient amorcé une réduction de la léthalité. Tandis que la sérothérapie fut rapidement abandonnée après l'introduction des antibiotiques, les sulfamides continuent à être associés par beaucoup à la pénicilline. Les auteurs américains et scandinaves les ont toutefois déjà abandonnés, car ils ne constataient guère de meilleurs résultats en les combinant au traitement de base. Par contre ils alourdisaient le traitement et furent la cause souvent de complications, telles leur précipitation dans les voies urinaires au cas où l'on n'assurait pas des apports liquidiens adéquats.

Depuis l'introduction par DOWLING en 1949 de la méthode qui consiste à traiter les M.P par des doses massives de pénicilline appliquée soit par voie intra-musculaire, mieux par perfusions intra-veineuses continues, la mortalité a pu être abaissée à des proportions variant selon les statistiques entre 10 et 50 %. Parallèlement la mortalité des méningites à méningocoques et des méningites à *Haemophilus influenzae* qui à côté de la M.P sont les plus fréquentes, a elle aussi pu être abaissée, mais dans des proportions beaucoup plus importantes. Abstraction faite de l'énorme variation statistique, en ce qui concerne les M.P, il faut croire que quel que soit le traitement antibiotique appliqué on n'abaissera plus notablement la léthalité des M.P. Tous les auteurs sont d'accord pour estimer que les chances de survie d'un malade atteint de M.P sont en premier lieu liées maintenant à un diagnostic précoce, à l'institution rapide d'un traitement efficace et à la qualité des soins de réanimation. Les raisons données par certains auteurs pour justifier l'évolution particulièrement grave des M.P, à l'opposé

de celle des méningites à méningocoques et à *Haemophilus influenzae* restent assez vagues. Ainsi voulut-on incriminer la constitution du malade (HERRELL, 1968), le terrain sur lequel se greffe la maladie et le caractère pathogène particulier du pneumocoque.

NOZZICONACCI met en exergue de son ouvrage sur la méningite purulente traitée : "Une méningite suppurée, traitée correctement a toute chance d'évoluer simplement vers la guérison en une à deux semaines", avec la réserve, pourrait-on ajouter, lorsqu'il s'agit d'un individu auparavant sain.

Ceci nous amène aux multiples facteurs susceptibles d'influer sur le cours de la maladie. Chaque auteur qui a travaillé sur les M.P, a publié une liste de facteurs de mauvais pronostic. On peut pour des raisons didactiques distinguer les facteurs de pronostic propres au malade et à la maladie de ceux relatifs à l'organisation médicale.

#### A) Éléments spécifiques du pronostic

En mettant les facteurs de mauvais pronostic des différents auteurs en parallèle il ressort que :

1) L'âge avancé et les maladies d'accompagnement constituant une entité pathologique, représentent le facteur de mauvais pronostic le plus important. L'âge avancé, à lui seul n'est pas a priori d'un plus mauvais pronostic et la maladie d'accompagnement est une éventualité relativement rare chez le sujet plus jeune. Il reste toutefois bien entendu que le pronostic de la méningite s'aggrave, quel que soit l'âge du malade lorsqu'il s'associe à la méningite une autre infirmité. Les deux facteurs, âge et maladie d'accompagnement se potentialisent en quelque sorte et rendent difficile la tâche de déterminer lequel des deux grève le plus le pronostic. Cette constatation s'applique aux résultats que nous avons obtenus. Trois des quatre malades décédés présentaient un diabète sucré jusque là méconnu et le quatrième était un ancien tuberculeux, alcoolique et dénutri. Deux des malades diabétiques et l'ancien tuberculeux avaient dépassé la cinquantaine. Les trois malades diabétiques se trouvaient en plus dans le coma à l'admission. Les deux autres malades qui furent dans le coma à l'admission furent exempts de maladie associée et guérèrent.

2) La bactériémie. Chez trois de nos dix malades nous avons observé une hémosp. une hémoculture positives. Deux de ces malades sont décédés. Ils étaient toutefois porteurs de tares et leur mort est à mettre plutôt sur le compte des points discutés sub 1) - Des auteurs comme OLSSON et coll., CARPENTER et coll. et QUADE et coll. ont observé une plus forte mortalité dans les cas avec bactériémie que chez les malades pour lesquels l'hémoculture était restée négative. RAPIN et coll. n'ont pas trouvé de parallélisme entre hémoculture positive et pronostic défavorable.

3) Modifications du L.C.R. : Les valeurs de la glycorachie n'influent en rien sur le pronostic. Tous les auteurs sont d'accord sur ce point. En ce qui concerne l'albuminorrhachie, il est permis de dire qu'un taux de protides  $\geq 5$  g°/° est un élément de fâcheux pronostic. Trois de nos malades décédés avaient un taux  $> 5$  g°/°°. Le nombre des cellules à lui seul n'influerait pas sur le pronostic. Certains auteurs lui reconnaissent cependant une valeur en rapport avec le nombre de germes observés dans le champ visuel au microscope. Mc KENDRICK n'y voit pas un élément de mauvais pronostic, mais un signe qu'on a reconnu la M.P à un stade précoce.

4) Présence d'anticorps agglutinant les pneumocoques : La détection d'anticorps agglutinant les pneumocoques permet non seulement de porter un diagnostic étiologique mais aussi d'émettre un pronostic. C'est ce qu'ont pu démontrer O'TOOLE et coll. de la Johns Hopkins School of Tropical Medicine, Calcutta. Ils sont parvenus à mettre en évidence dans le sérum de malades atteints de M.P des anticorps agglutinant les pneumocoques isolés à partir de leur propre L.C.R. Dans une étude portant sur 31 malades, ils retrouvèrent des pneumocoques-agglutinines chez 17 malades. Ces 17 malades ont survécu à 82 %, tandis que les 14 malades dépourvus de pneumocoques-agglutinines n'ont survécu qu'à 21 % (p 0,01). En outre il ressortait que les malades munis d'anticorps souffraient à un moindre degré de lésions du système nerveux central, que les pressions du L.C.R. étaient plus faibles et que les valeurs de la pléiocytose et de la protéinorrhachie retournèrent plus rapidement à la normale. Les explications fournies par ces auteurs, à savoir la plus grande efficacité des leucocytes envers les pneumocoques et la neutralisation accrue des substances toxiques élaborées par les pneumocoques le long du neuraxe méritent d'être approfondies.

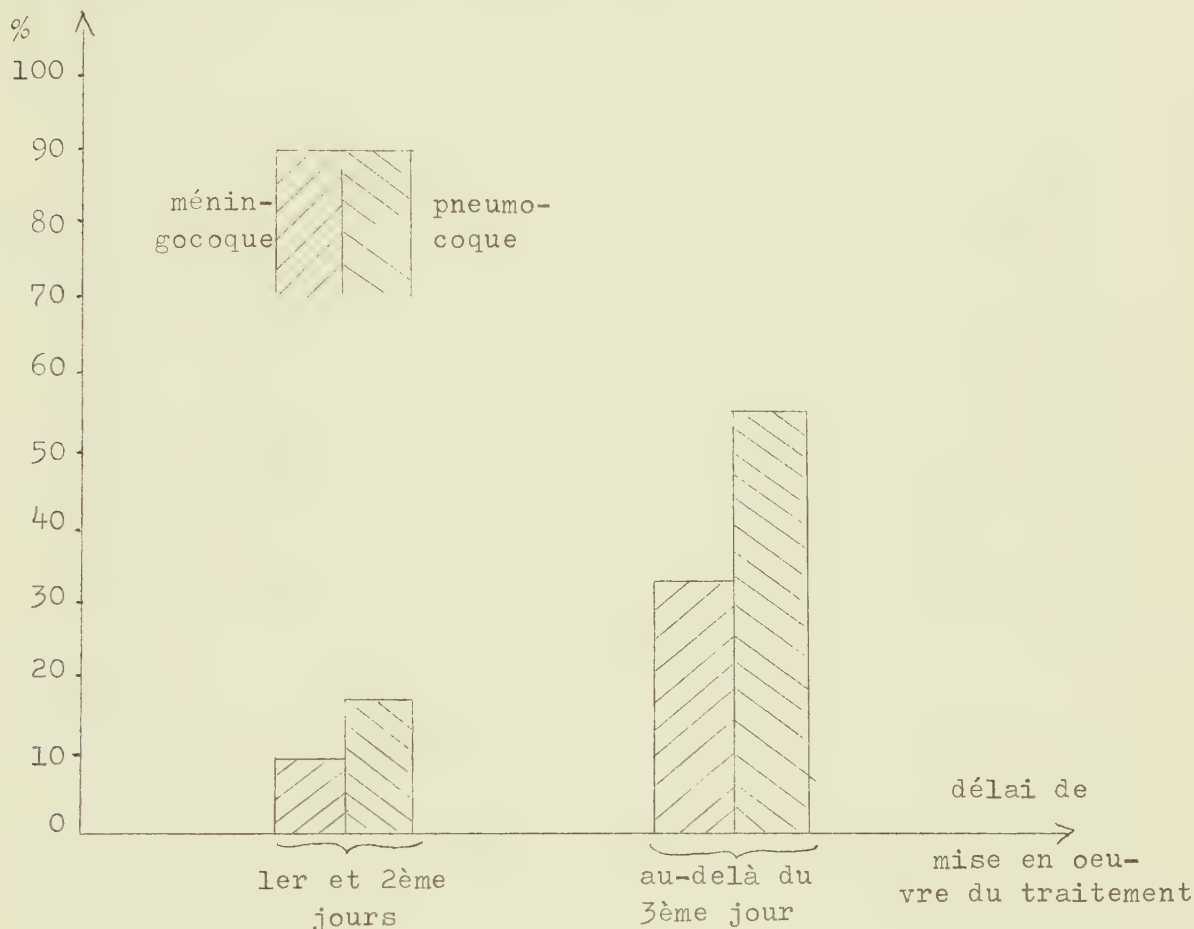
5) Le coma : La moitié de nos malades se trouvaient dans le coma à l'admission. Seuls les malades comateux et tarés décédèrent. Cette constatation rejoint celle de nombreux autres auteurs. Parmi les 35 cas de M.P observés par Mc KENDRICK plus de la moitié se trouvait dans le coma à l'admission. De faible taux de létalité (8,6 %) permet de conclure que le coma à lui seul ne constitue pas un élément de mauvais pronostic. ALEXANDER et coll. en sont venus à la même conclusion après l'étude de plus de 100 cas en 1953, tandis que LEPPER et DOWLING avaient encore pu tirer en 1951, des conclusions opposées. Sur les 12 malades de RIBBLE et coll., 9 malades furent dans un coma et les 3 autres dans un état semi-comateux ce qui n'eut d'ailleurs pas d'incidence sur l'évolution de la maladie.

Une méningite à début foudroyant qui selon RAPIN comporte la survenue d'un coma moins de 24 heures après l'apparition du premier symptôme a de bonnes chances de guérir si elle n'est pas compliquée par une maladie associée. RAPIN et coll. insistent sur le mauvais pronostic des comas secondaires traduisant l'apparition d'une complication neurologique. Ils relevèrent 15 décès sur 18 malades ayant développé un coma secondaire.

#### B) Problèmes d'organisation médicale influant sur l'évolution de la méningite

Dans le paragraphe suivant nous discuterons les facteurs de pronostic dépendant de l'organisation médicale. Dans ce groupe le facteur le plus important est sans conteste constitué par le tandem "diagnostic précoce - rapidité d'institution d'un traitement efficace", l'un étant la conséquence logique de l'autre. Cette nécessité vaut pour toutes les formes étiologiques des méningites mais a fortiori pour les M.P. Il dépend à la fois du médecin praticien et du médecin travaillant à l'hôpital de réduire la perte de temps à un minimum. Pour le médecin praticien il s'agit surtout d'éviter de se laisser induire en erreur par un tableau clinique simulant une autre affection et pour le médecin hospitalier d'en venir aussi rapidement que possible au diagnostic étiologique. MEADE exige que le diagnostic étiologique soit posé dans l'heure où le malade arrive à l'hôpital, la M.P. constituant une urgence de premier ordre. L'examen direct au microscope prend une grande importance et devra de préférence être fait par plusieurs chercheurs. La perte de temps occasionnée par l'attente des résultats de culture peut de ce fait déjà bouleverser complètement une statistique. FRIEDERISZICK montra à l'aide d'un graphique saisissant l'influence d'un retard apporté au traitement.

Décès et guérisons avec séquelles en fonction du débit du traitement (d'après Frederiszick)



A côté de ce couple de facteurs de pronostic existe la multitude des facteurs faisant varier le pronostic en fonction des associations médicamenteuses.

En mettant à la base du traitement les doses massives de pénicilline, on a recherché les possibilités d'améliorer le pronostic en combinant ce traitement avec :

a) le traitement intra-rachidien à la pénicilline. Bien que ce mode de traitement soit de nos jours assez largement abandonné, peut-être à tort, depuis qu'on utilise des doses massives de pénicilline par voie générale qui assurent des concentrations satisfaisantes de pénicilline dans le L.C.R., des auteurs comme

WEINSTEIN et Mc KENDRICK ont obtenu dans les années 53-54 des succès éclatants en se servant de cette méthode. Sur des ensembles de 35 malades pour chacun des auteurs, ceux-ci ont pu abaisser la mortalité à 14,3 % resp. 8,6 %, ce qui représente à notre connaissance les taux les plus bas de la littérature.

b) le traitement corticostéroïde par voie générale : RIBBLE et coll. estiment que la réaction inflammatoire est à elle seule incapable de protéger les méninges contre le pneumocoque comme le prouve la forte mortalité avant la découverte des sulfamides. La réaction inflammatoire est même capable d'augmenter la morbidité par l'hypertension de l'exsudat purulent jusqu'à ce que le traitement antibiotique ne devienne effectif. Simultanément des substances élaborées dans les tissus inflammés peuvent exercer un effet bactériostatique sur le pneumocoque et empêcher la pénicilline d'agir. WOOD et SMITH ont pu démontrer cette possibilité sur des pneumonies expérimentales : le taux de mortalité bactérienne était plus grand alentour des lésions inflammatoires où le pneumocoque proliférait qu'au centre. Il est par ailleurs possible qu'en dehors de l'effet bactériostatique des leucocytes, ceux-ci protègent les pneumocoques du contact avec la pénicilline.

L'infection pneumococcique va de pair avec une hypersensibilité bactérienne. Il était pour cette raison concevable d'utiliser l'ACTH et les corticostéroïdes dans le but de bloquer une réaction d'hypersensibilité provoquée par des antigènes pneumococciques même après que les pneumocoques furent détruits et se manifestant à la fois sur le plan local et général. BESREDKA a pu démontrer l'extrême vulnérabilité du système nerveux d'individus sensibilisés à l'égard d'antigènes bactériens et d'autres auteurs ont pu le vérifier en clinique par l'injection intra-rachidienne d'antigènes streptococciques ou de protéines tuberculiniques. Les manifestations cliniques observées au niveau du système nerveux et des méninges étaient en tous points semblables à celles observées au cours d'une M.P.

Si RAPIN n'a guère pu améliorer le pronostic des méningites à méningocoques en associant au traitement antibiotique des corticostéroïdes, cet auteur enregistra cependant de meilleurs résultats avec un traitement combiné antibiotiques-corticostéroïdes. La guérison a été obtenue dans la moitié de 12 cas traités par des antibiotiques et des corticostéroïdes administrés par voie générale et locale, alors que 2 seulement des 9 cas traités sans hormonothérapie générale ont guéri.

Dans une série de 12 cas de M.P, analysée par RIBBLE, englobant des malades de 27 à 73 ans, un seul malade succombait. Celui-ci était par ailleurs atteint d'un épithélioma basocellulaire de la nuque. Il est à remarquer que sur ces 12 malades, 9 se trouvaient dans le coma à l'admission et les trois restants dans un état semi-comateux. Dans les premières heures du traitement quatre malades présentaient un collapsus circulatoire périphérique et deux furent soumis à une intervention neuro-chirurgicale de décompression. Sur les 11 malades guéris, aucun ne présentait à sa sortie d'hôpital de séquelles. Le traitement consistait en dehors de doses massives de pénicilline en des injections d'ACTH pendant une durée, pouvant aller au maximum jusqu'à 15 jours (40-200 unités par voie I.M. ou I.V.) et pendant les cinq premiers jours en hémisuccinate d'hydrocortisone à la dose de 100-200 mg par jour par voie I.V. L'usage de l'ACTH se trouva justifié après la découverte par KASS que le cortex surrénalien se laissait stimuler encore au-delà de l'activité qu'il développe lorsqu'apparaît un stress dû à une maladie infectieuse.

ROSDAHL publia en 1968 les résultats d'une étude portant sur 40 malades traités par l'hormonothérapie associée et sur 37 malades témoins et en indiquant que les malades soumis à l'hormonothérapie étaient plus gravement malades. L'analyse donnait 11,3 % de décès dans le groupe soumis à l'hormonothérapie contre 27 % dans le groupe témoin ( $p = 0,127$ ) ; l'auteur s'est résolu à associer les corticostéroïdes au traitement pénicillinique. A l'opposé d'autres études, effectuées aux Etats-Unis, mettent en doute l'utilité de la corticothérapie. Dans une étude groupant plusieurs centres hospitaliers et connue sous le nom de "Cooperative Group Study", les auteurs américains estiment que l'hormonothérapie n'est d'aucune utilité dans les cas graves. Tout récemment (1968) THORNTON et coll. de l'Ecole de Médecine tropicale de Calcutta publièrent un rapport qui tient compte des critères exigés pour l'étude objective en thérapeutique médicamenteuse. Les doses utilisées furent pour le succinate de méthyl-prednisolone 500 mg par jour les deux premiers jours et 250 mg par jour les deux jours suivants et pour la pénicilline de 20-24 millions d'unités par jour. Sur un total de 37 malades souffrant d'une M.P type I, 19 furent soumis au traitement combiné et les 18 restants au traitement antibiotique seul et à des injections placebo dans une étude à "double insu". Un nombre égal de malades succombait dans chaque groupe (9). Les auteurs en déduisaient, de même que HERRELL que les corticostéroïdes ne sont d'aucun effet quant à la survie à long terme des malades. Ils purent cependant observer une différence

significative quant à la durée d'hospitalisation des malades. La durée moyenne d'hospitalisation chez les malades témoins était de 30 heures et de 176 heures dans le groupe de malades ayant reçu des corticostéroïdes. Il en résulte que le traitement corticostéroïde est capable d'empêcher que les malades meurent de toxémie mais qu'il reste inefficace dans la prévention de lésions neurologiques.

A la lecture des statistiques comparant les deux formes de traitement, on risque d'aboutir à de fausses conclusions au dépens de l'hormonothérapie. L'hormonothérapie est souvent le dernier recours thérapeutique devant des formes de méningite des plus graves, comateuses d'emblée et à début foudroyant. Il est évident que dans bon nombre de ces méningites toute thérapeutique est illusoire. Même une hormonothérapie massive n'y changera rien. Si l'on n'y prend pas garde on risque d'assimiler ces échecs à des échecs de l'hormonothérapie. Beaucoup d'auteurs se sont d'ailleurs rendu compte du caractère fatal de ces méningites en excluant de leurs statistiques les décès de malades atteints de méningite à début foudroyant survenus dans les premières 12-24 heures d'hospitalisation. Il nous semble dangereux d'opter ou non pour l'hormonothérapie sur la base des enseignements que les différentes études sus-citées nous ont livrés. Il est certain que les craintes émises au début quant aux effets néfastes des corticostéroïdes sur l'évolution d'une infection ont été la plupart du temps injustifiées, à condition que l'on évite de les employer à des doses massives et pendant un trop long laps de temps.

#### c) Intérêt de l'association du chloramphénicol et des cyclines au traitement pénicillinique de base

Pour ce qui est du chloramphénicol, il n'existe aucune étude faisant apparaître de meilleurs résultats que ceux obtenus par la méthode classique aux seules fortes doses de pénicilline. FRIEDERISZICH enregistra des résultats inférieurs en associant le chloramphénicol.

De nombreux rapports, dont le premier en date fut celui de DOWLING en 1951 font état de l'action défavorable d'une association de cyclines. L'explication de cette interférence réside dans ces actions différentes exercées par les cyclines et la pénicilline sur le pneumocoque. Les cyclines possèdent une action bactériostatique et inhibent de ce fait la pénicilline, à action bactéricide et seulement active sur le pneumocoque en phase de croissance, d'agir.

## TRAITEMENT DES M.P.

-:-

Les médiocres résultats thérapeutiques enregistrés par tous les cliniciens dans le traitement des M.P contrastent avec le très bon pronostic des méningites à méningocoques. Ceci est d'autant plus frappant que les antibiotiques et en l'occurrence la pénicilline n'ont rien perdu de leur efficacité envers les deux types de germes.

### Réflexions sur la période précédant la mise en oeuvre d'un traitement efficace :

Deux malades avaient reçu avant leur hospitalisation un traitement antibiotique ce qui n'empêcha pas la culture du L.C.R (malade IX) et l'hémoculture (malade III) d'être positives. L'inefficacité de la pénicilline chez le malade IX peut être rapportée, si toutefois la pénicilline fut administrée à doses suffisantes par le médecin de famille à l'antagonisme bien connu entre la pénicilline bactéricide et n'agissant que sur les germes en phase de multiplication et les cyclines qui n'ont qu'un effet bactériostatique.

Un autre point intéressant, déjà signalé plus haut, qui explique le délai souvent long avant la mise en route d'un traitement correct, est fourni par les fréquentes erreurs de diagnostic. Pour six de nos malades avait été porté initialement un diagnostic erroné. Quatre de ces malades sont décédés par la suite, le retard apporté à l'établissement du diagnostic exact se chiffrant chez eux de 2-15 jours. Chez 25 % des malades traités par SCHMUZIGER on avait porté un faux diagnostic au départ. Bien d'autres auteurs font état de la fréquence des erreurs diagnostics (CARPENTER, FISCHER, RIESCHBIETH), qui constituent précisément un écueil redoutable lors des méningites à pneumocoques.

Après ces considérations préliminaires nous mettrons volontiers en tête de ce chapitre le travail fondamental publié en 1949 par DOWLING et coll. L'innovation consistait dans l'administration de fortes doses de pénicilline par voie générale. Mises à part les techniques d'administration rien n'a été changé à ce schéma thérapeutique de base depuis les vingt dernières années. DOWLING obtint ainsi une baisse notable de la léthalité par M.P par rapport au traitement en usage précédemment. En utilisant les sulfamides seuls la mortalité resta toujours très élevée, de l'ordre de 93 % ; grâce à l'introduction de la pénicilline, il put l'abaisser à 62 %. Il est intéressant de noter qu'il conseilla d'injecter à tout malade, et particulièrement aux comateux, dès le diagnostic de M.P. posé, 20 000 unités de pénicilline dans le canal rachidien en supplément du traitement général. Par ailleurs il supprima l'emploi des sulfamides, malgré leur haut pouvoir de diffusion dans les méninges, estimant que les larges doses de pénicilline assuraient des concentrations suffisantes dans le L.C.R. On effectua par la suite de multiples travaux sur le pouvoir diffusant de la pénicilline dans les espaces méningés. Si la barrière méningée est relativement mal franchie par la pénicilline au cas où les méninges ne sont pas enflammées, elle l'est par contre aisément dès qu'il existe une infection méningée. On s'est demandé à la suite de ces travaux (FLEMING) si le maintien d'un traitement pénicillinique après une dizaine de jours de traitement était encore légitime. L'infection méningée ayant disparu, la pénicilline ne franchissait plus la barrière méningée. Il nous semble toutefois hasardeux d'arrêter sur ce seul argument le traitement pénicillinique. Nous pensons qu'il vaut mieux le prolonger pendant 2 à 3 semaines, ne serait-ce que pour prévenir une rechute par persistance d'un foyer infectieux paraméningé. DOWLING utilisait une dose de 1 000 000 d'unités de pénicilline toutes les deux heures par voie intra-musculaire. La mortalité, de 62 % avec de faibles doses de pénicilline, put être abaissée ainsi jusqu'à 38 %. Avec la méthode de DOWLING on obtenait une concentration de la pénicilline dans le L.C.R. entre 0,08 et 1,25 unités/cc après 8 heures. La concentration de la pénicilline dans le sang 2 heures après l'injection intraveineuse variait entre 2,5 et 20 unités/cc.

Après ces bons résultats acquis par DOWLING et qui le furent en partie aussi chez des malades ayant reçu de la pénicilline par voie intra-rachidienne, on abandonna la voie d'administration locale, de nombreux accidents convulsifs et des considérations théoriques étant venu jeter le discrédit sur cette méthode. On mettait en doute la diffusion de la pénicilline

dans la totalité du L.C.R. après injection intra-thécale. Mc CUNE et EVANS ne retrouvèrent que des traces de pénicilline dans un ventricule cérébral latéral après avoir injecté 7 500 unités de pénicilline par voie lombaire. DUMOFF-STANLEY montraient que la pénicilline par voie générale au contraire permettait d'obtenir des concentrations plus élevées de pénicilline dans un ventricule cérébral latéral que dans le sac lombaire. Nous reviendrons sur l'utilité du traitement intra-rachidien dans un autre chapitre.

De nos jours l'administration par voie intra-musculaire a été abandonnée au profit des perfusions intra-veineuses continues de pénicilline. Nous conseillons de procéder comme suit : commencer par une dose de charge équivalente au 1/3 de la dose journalière et administré rapidement pour obtenir un taux sérique pénicillinique efficace dès le début et étaler la dose journalière de 30 millions d'unités. Comme vecteur nous utilisons de préférence du soluté glucosé à 5 % additionné d'électrolytes (60 mEq/l de Na Cl et 10 mEq/l de K Cl).

#### Réflexions sur le traitement pénicillinique intra-rachidien

Au début des années cinquante se développait aux Etats-Unis d'Amérique une campagne contre l'utilisation par voie intrarachidienne de la pénicilline. HOYNE publia en 1953 une liste de dix raisons qui à son avis interdisaient cette méthode. Mc KENDRICK, le premier en 1954 osa remettre en discussion la méthode en se fondant sur les bons résultats thérapeutiques obtenus dans sa série de 35 malades dont trois seulement succombaient ce qui équivalait à une létalité de 8,6 %. Mc KENDRICK préconisa alors d'utiliser parallèlement à l'administration de la pénicilline par voie générale, la voie intrarachidienne. Il conseilla de limiter les injections au maximum à dix, de commencer les injections dès le diagnostic posé et de ne jamais dépasser la dose limite de 20 000 unités par injection. Les nombreux accidents enregistrés par les auteurs américains purent être attribués à des surdosages. On injectait communément et indifféremment aux enfants et aux adultes 50 000 unités en une seule fois.

Expérimentalement on a pu déclencher chez le Chien des convulsions en injectant 450 unités et plus de pénicilline dans les espaces sous-corticaux ou bien 3 000 unités et plus dans les ventricules cérébraux latéraux ou encore 7 500 unités et plus dans le IV<sup>e</sup> ventricule (PILCHER, 1967). Les effets toxiques sont d'autant plus accusés que l'on injecte la même dose à un niveau

plus rapproché des centres nerveux supérieurs, notion dont il faut aussi tenir compte en pathologie humaine. Si on injecte 2 000 unités dans le ventricule latéral d'un Singe (WALKER, 1945) on déclenche régulièrement des convulsions. En pathologie humaine on a provoqué accidentellement des convulsions par injection sous-occipitale de 40 000, 50 000 et 100 000 unités de pénicilline (NEYMANN et coll.). D'autres auteurs (APPLEBAUM et NELSON, 1949 ; ERICKSON, 1946) ont dû constater des réactions similaires à la suite de l'injection de doses colossales de pénicilline par voie intra-thécale (200-500 000 unités). La grande variété des déficits neurologiques que l'on voit fréquemment après guérison obtenue sans traitement intra-rachidien indique que ce dernier n'est pas responsable aussi souvent des complications qu'on veut bien lui attribuer. Les séquelles rencontrées avant la publication des rapports favorables de WEINSTEIN et Mc KENDRICK et attribuées à la pénicilline intra-thécale furent décrites lorsqu'on utilisait encore de la pénicilline amorphe, non purifiée et ce fait toxique pour le système nerveux central par la présence des impuretés.

WEINSTEIN n'observa pas d'effets secondaires en injectant la pénicilline dans le canal rachidien. Il faisait bénéficier tous ses malades de ce traitement, même ceux qui furent en proie à des convulsions sans les aggraver pour autant. Il utilisa des doses allant de 5 000 - 50 000 unités, en fonction de l'âge. L'auteur estime cependant que la dose limite supérieure devrait être de l'ordre de 30 000 unités. Quant au nombre des injections, l'auteur les répétait à des intervalles de 12-24 heures, aussi longtemps qu'il le fallait, c'est-à-dire au début jusqu'à ce que la glycorachie soit redevenue normale et le L.C.R. stérile toutes les 12 heures et plus tard jusqu'à obtention d'une amélioration clinique satisfaisante (une semaine après la défervescence). Dans de rares cas les injections furent répétées de 18 à 53 fois. Le traitement pénicillinique par voie générale a revêtu un caractère presque complémentaire (400 000 unités par voie intra musculaire).

WALTER et HEILMEYER ont restreint encore davantage l'éventualité de la survenue de séquelles thérapeutiques en proposant les doses limites suivantes calculées en fonction de l'âge (ou de la quantité de L.C.R.)

|                    | Quantité<br>de L.C.R. | Doses maximales de<br>pénicilline/injection |
|--------------------|-----------------------|---------------------------------------------|
| Nouveau-né         | < 40 ml               | 2 500                                       |
| Nourrisson         | 40-60 ml              | 2 500 - 5 000                               |
| Enfants en bas âge | 60-100 ml             | 5 000                                       |
| Enfants            | 80-120 ml             | 5 000 - 8 000                               |
| Adultes            | 100-160 ml            | 10 000                                      |

Technique d'injection : La dose de pénicilline cristallisée G est dissoute dans 10 ml de soluté physiologique et injectée à la vitesse de 1 ml/min. après que l'on a retiré pendant une durée égale une quantité équivalente de L.C.R. Ceci correspond à l'injection de 1 000 unités de pénicilline par minute au maximum si l'on se tient aux doses indiquées ci-dessus. Les auteurs qui préconisent cette technique insistent sur la nécessité de réduire la dose de pénicilline donnée par voie générale pour éviter des concentrations de pénicilline dans le L.C.R. génératrices de convulsions (NEADE 1963) et admettent que l'on peut se passer de la voie intra-rachidienne dès qu'on donne des doses de pénicilline comme DOWLING et LEPPER les avaient déjà utilisées en 1949. Les concentrations de pénicilline dans le L.C.R. s'élèvent après une injection unique de 10 000 unités chez l'adulte après 12 heures à des valeurs situées entre 0,08 et 0,25 unités/cc. Si on administre des doses plus élevées, de l'ordre de 20 000 - 40 000 unités (NEADE 63) on enregistre dans le L.C.R. des taux déjà si élevés que l'administration de pénicilline par voie intra-veineuse ou intra-musculaire à des doses élevées portera les concentrations de la pénicilline dans le L.C.R. à des niveaux dangereux et non prévisibles à l'avance. A cet effet les auteurs qui préconisent l'injection intra-rachidienne de doses élevées de pénicilline recommandent de n'injecter, aussi longtemps que dure le traitement par voie intra-rachidienne, que 800 000 unités par voie intra-musculaire et par jour et d'augmenter la dose par la suite (NEADE 63). La réduction du dosage par voie générale ne constitue cependant pas un élément de pronostic favorable car on retrouve chez presque tous ces malades une porte d'entrée microbienne et chez une grande partie des hémocultures positives. Par ailleurs la voie intra-musculaire ne se prête pas pour le traitement de la M.P en phase aiguë en raison de la lente résorption et diffusion, surtout lorsque le tableau clinique est compliqué par un collapsus cardio-vasculaire.

De toutes ces considérations il faut tirer que la voie intra-rachidienne d'administration de la pénicilline offre la possibilité d'agir dès le début de la maladie sur le germe pour ainsi dire in situ, avec une plus grande sûreté que par la voie générale. Comme la rapidité d'institution du traitement est le suprême commandement dans les M.P et par là le facteur pronostic le plus important il convient d'employer cette méthode selon le mode : 3 injections au maximum à 12 heures d'intervalle sans dépasser la limite supérieure de 10 000 unités par injection. Parallèlement on utilise la voie générale en injectant dès le début 1/3 de la dose journalière (30 millions d'unités), comme dose de charge pour obtenir dès le début des concentrations sériques bactéricides efficaces.

#### Intérêt de l'adjonction d'autres antibiotiques

Il reste admis par tous les auteurs que la pénicilline constitue encore de nos jours le meilleur antibiotique dans le traitement des M.P.

L'observation d'allergies à la pénicilline et à ses dérivés synthétiques devient cependant de plus en plus fréquente. De nouveaux composés introduits dans l'arsenal thérapeutique viennent heureusement combler cette fâcheuse éventualité.

La céphalotine (HERRELL) d'origine fongique et océanique a été utilisée avec succès dans le traitement des M.P et s'est révélée un équivalent de la pénicilline, exception faite du prix encore supérieur à celui de la pénicilline. HERRELL propose d'administrer la céphalotine à la dose totale journalière de 12 g, répartie sur 4 injections soit par voie intra-musculaire, soit par voie intra-veineuse. Des doses plus élevées, allant jusqu'à 18 g/jour furent encore très bien tolérées.

L'ampicilline : Dès son introduction dans l'arsenal thérapeutique, on a examiné les effets de l'ampicilline sur le pneumocoque. IVLER constate en 1963 que la pénicilline et l'ampicilline tuaient plus de 90 % des souches bactériennes pneumococciques à la concentration de 0,4 mg/ml. LITHANDER (1965) découvrit que l'ampicilline franchissait plus aisément la barrière méningée que la benzyl-pénicilline, mais qu'aucun des deux antibiotiques n'avait une activité antibiotique au sein de la substance nerveuse cérébrale.

En clinique l'ampicilline se révélait être un équivalent de la pénicilline G, aussi bien par voie générale que par voie intra-rachidienne avec l'avantage cependant de donner lieu à moins d'effets secondaires (phlébites, exanthèmes, granulocytopenies relatives) et d'agir sur un plus grand nombre de germes. Ce dernier point est à coup sûr très important à considérer, car il arrive bien souvent, que les méningites furent traitées par des antibiotiques avant d'être admises à l'hôpital et que les examens microscopiques et les cultures initiales, les hémocultures incluses restent négatives par la suite. L'ampicilline active sur le méningocoque, l'*Heremophilus influenzae*, le pneumocoque et le *Proteus* pour ne citer que les principaux et les plus fréquents permet ainsi de traiter ces variétés étiologiques d'une façon optimale. On peut donc renoncer au traitement polyvalent en usage jusque là. Les doses à administrer sont de l'ordre de 10-20 g/jour par voie intra-veineuse d'abord, intramusculaire ensuite, avec une dose de charge de 5 g dès l'admission pour obtenir un taux sanguin bactéricide efficace immédiat. Les doses sus-citées, convenant pour un adulte peuvent être réduites en pédiatrie bien qu'il n'y ait aucun inconvénient à administrer les mêmes doses à des enfants en bas âge. L'ampicilline, apparentée chimiquement à la pénicilline est en voie de devenir l'antibiotique de choix de la méningite à pneumocoques simplifiant le traitement, facilitant le nursing sans que cela se fasse au détriment de l'efficacité. Hélas des considérations financières s'opposent jusqu'à présent à la large diffusion de ce produit.

Chloramphénicol : Depuis l'utilisation de la pénicilline à hautes doses dans le traitement des M.P, beaucoup d'auteurs ont renoncé au chloramphénicol sans pour autant observer une perte d'efficacité. Les inconvénients au chloramphénicol sont multiples. L'utilisation du chloramphénicol seul n'est pas suffisante pour le traitement des M.P ; s'il est utilisé il doit toujours l'être en association avec la pénicilline. Par ailleurs les auteurs américains ont enregistré ces dernières années d'assez nombreux cas de dépression médullaire pouvant aller dans les cas extrêmes jusqu'à l'aplasie médullaire à la suite du traitement au chloramphénicol. Il était étonnant que ces intolérances survenaient aussi bien après l'administration de faibles et de fortes doses. Selon les doses administrées le mécanisme de ces agressions relèverait d'une réaction allergique respectivement toxique. On a essayé de remédier à cet état de chose en limitant les doses à un maximum de 30 g par cure. De ceci ressort que l'on doit abandonner le chloramphénicol comme forme de traitement à long cours en vue d'empêcher les récides comme certains auteurs le suggéraient encore il y a peu de temps. Le troisième

inconvénient du chloramphénicol vient du fait qu'il semble exister aussi bien in vitro qu'in vivo un antagonisme entre le chloramphénicol et la pénicilline. WALLACE et coll. ont pu constater expérimentalement sur la méningite du Chien que l'action bactéricide de la pénicilline est entravée si l'on fait précéder son administration par l'administration du chloramphénicol. Bien qu'on n'ait pas trouvé de baisse d'activité de la pénicilline lorsque celle-ci précéda le chloramphénicol ou lorsqu'elle fut donnée simultanément que le chloramphénicol, l'utilisation du chloramphénicol seul était nettement moins efficace.

L'érythromycine : OLSSON et KIRBY ont utilisé l'érythromycine par voie intra-veineuse à la dose de 0,5 g toutes les 4 heures. La mortalité globale était de 50 %. L'étude ne portait cependant que sur 6 cas. L'auteur estime que l'érythromycine est un antibiotique de secours valable en cas d'allergie à la pénicilline.

L'administration de l'érythromycine est très douloureuse si l'on omet de la dissoudre correctement avant de l'ajouter aux solutés glucosés ou salés utilisés comme vecteurs. Par ailleurs elle est génératrice de phlébites. Il convient pour cette raison d'infuser rapidement le soluté qui devra rester de faible volume (p. ex. 100 ml) pour éviter les phénomènes irritatifs et faire précéder la perfusion de l'injection de 5-10 mg d'hydrocortisone.

Cyclines : En dehors du chloramphénicol l'action des cyclines interfère aussi avec celle de la pénicilline. DOWLING constata déjà en 1951 que 79 % de ses malades mouraient si on leur appliquait un traitement combiné pénicilline-auréomycine. OLSSON relevait un pourcentage analogue (85 % de décès en combinant pénicilline et tétracycline).

SIMON et BONTEMPS estiment que la combinaison entre la pénicilline et un antibiotique à action bactériostatique (ex. : chloramphénicol, cyclines, érythromycine, sulfamides) n'influe pas sur l'issue de la maladie à condition que les antibiotiques administrés le soient à doses suffisantes. Il est toutefois recommandable, d'après ces auteurs de même que d'après DOWLING, FRIEDERISZICK, WALTER et HEILMEYER d'éviter autant que possible cette combinaison. A ce propos il est intéressant de rappeler le problème que posent les méningites suppurées avant l'isolement du

germe. Ne connaissant pas le germe, on lui applique un traitement polyvalent comportant obligatoirement le chloramphénicol et souvent la pénicilline à doses insuffisantes, risquant par là de créer les conditions requises, citées plus haut, pour déclencher des phénomènes antagonistes. Nous estimons en conséquence que le meilleur moyen de contourner ce risque est de renoncer au chloramphénicol devant toute méningite à germe inconnu et d'utiliser alors systématiquement l'ampicilline qui s'est révélée être aussi active contre l'*Haemophilus influenzae* que le chloramphénicol.

Le cas particulier intéressant l'usage des corticostéroïdes a été discuté dans le chapitre consacré au pronostic.

#### Eradication de foyers infectieux para-méningés :

Comme nous l'avons déjà signalé au chapitre concernant les portes d'entrée, on retrouve presque toujours un foyer infectieux qui est à l'origine de la méningite. Il est évident que ce foyer doit être éliminé pour empêcher rechutes et récurrences. Les discussions portent surtout sur la méthode à adopter dans ce but. BASTRUP et NADSEN, oto-rhinologues scandinaves militent en faveur de la mastoïdectomie systématique chez tous les malades ne présentant pas d'autre voie d'infection que l'oreille (pneumonie, traumatisme crânien etc...). Le choix du moment de l'intervention chirurgicale est décidé dans chaque cas particulier, selon l'aspect évolutif de la maladie. Il est clair qu'on interviendra dès que possible c'est-à-dire dès que l'état général du malade le permet, sur tout foyer circonscrit, mal vascularisé et souvent encapsulé (mastoïde, abcès du cerveau etc...). On obtiendra ainsi une guérison accélérée respiratoire. La survie du malade chez qui tout autre traitement, si intensif eut-il été, aurait été un échec (Observations IV et IX).

Traitement des complications : En présence de convulsions survenant au stade initial de la maladie, on utilise avec succès la diphenyl hydantoïne sodique à la dose de 5 mg/kg de poids corporel chez les enfants et de 100 mg trois fois par jour par voie intra-veineuse lente chez les adultes, ou encore le phénobarbital à la dose de 10-30 mg ou le méthobarbital, 20 à 60 mg toutes les 6 heures par voie intra-musculaire ou intra-veineuse lente. On peut continuer l'administration de ces drogues jusqu'à la période de convalescence et les faire cesser progressivement. Des convulsions paroxystiques répondent assez

bien à la paralaldéhyde donnée par voie intra-musculaire ou par voie rectale (15 ml/m<sup>2</sup> de surface corporelle). Enfin il est rare que l'on doive avoir recours à l'anesthésie générale pour contrôler des convulsions rebelles. Si des convulsions réapparaissent en cours de maladie, il convient de vérifier si les apports en eau ne sont pas excessifs (intoxication par l'eau liée à un état d'anti-diurèse au cours des méningites suppurées).

L'attitude à adopter en face d'une suspicion d'épanchement sous-dural a été discutée au chapitre consacré à la symptomatologie clinique.

Les récurrences sont observées à tout âge et sont occasionnées par des abcès au niveau des méninges, de la moelle épinière et du cerveau ou à des foyers résiduels infectieux de la mastoïde. Une reprise du traitement antibiotique, souvent très prolongée, combiné le cas échéant à une exérèse chirurgicale est la seule attitude valable.

On rencontre particulièrement souvent en milieu pédiatrique une anémie rendant nécessaire des transfusions sanguines. Cette forme d'anémie, toxi-infectieuse n'est pas spécifique aux méningites ; elle ne fait que traduire la particulière sévérité de l'affection.

Mortalité dans différentes statistiques

| Auteur           | Nombre<br>de malades | Année | Pourcentage du<br>total des malades<br>décédés |
|------------------|----------------------|-------|------------------------------------------------|
| LEPPER & DOWLING | 43                   | 1951  | 30                                             |
| BUNN & PLABODY   | 20                   | 1952  | 25                                             |
| WEINSTEIN        | 35                   | 1953  | 14,3                                           |
| Mc KENDRICK      | 35                   | 1954  | 8,6                                            |
| RIBBLE           | 12                   | 1957  | 8,3                                            |
| QUAADE           | 133                  | 1959  | 17,3                                           |
| EIGLER           | 37                   | 1959  | 18,9                                           |
| OLSSON           | 43                   | 1960  | 65                                             |
| CARPENTER        |                      | 1962  | 59                                             |
| RAPIN            | 30                   | 1962  | 53,4                                           |
| SCHWARTZ         | 56                   | 1962  | 21                                             |
| SCHUMZIGER       | 45                   | 1963  | 40                                             |
| ROSDAHL          | 78                   | 1965  | 21                                             |
| JONES            | 43                   | 1965  | 16,3                                           |
| Hôpital Bicêtre  | 10                   | 1969  | 40                                             |



## DONNEES SYNTHETIQUES

-:-

Nous avons pu observer au cours des 5 dernières années, dans un service de médecine générale 10 cas de méningites à pneumocoques. Parmi ces 10 malades, quatre sont décédés. La nature de ce groupe de malades ne permet pas de tirer des conclusions générales. Le plus jeune de nos malades était âgé de 22 ans et la plus âgée de 78 ans. La M.P est néanmoins une affection survenant à tous les âges. Si la M.P a tendance à guérir plus souvent chez les enfants, elle possède par contre un caractère d'autant plus grave chez le sujet âgé et taré. Ceci ressort assez clairement de notre étude, puisque trois de nos malades décédés souffraient d'un diabète sucré méconnu et le quatrième était un ancien tuberculeux, alcoolique et dénutri. Nous rejoignons ainsi les constatations de tous les auteurs pour qui le pronostic est d'autant plus sombre que le malade est plus âgé et atteint de lésions viscérales. Les malades qui guérissent sont fréquemment frappés de séquelles. L'atteinte de l'appareil auditif nous semble la plus fréquente. Les suites évolutives sont par ailleurs souvent compliquées par des rechutes et des récidives, dues à des foyers infectieux paraméningés, dont la constitution est favorisée par d'anciennes fractures de la base du crâne souvent méconnues. En vue d'améliorer le pronostic, il convient d'insister en outre sur l'impératif de porter un diagnostic précoce et d'instituer aussi rapidement que possible un traitement antibiotique efficace.

Dans les vingt dernières années, le schéma thérapeutique - de base - fortes doses de pénicilline par voie générale - n'a guère changé. Les formes de traitement d'appoint, que ce soit l'application de la pénicilline par voie intra-rachidienne, ou l'emploi des corticostéroïdes méritent qu'on les réintroduise dans le traitement des M.P, en se conformant judicieusement aux nouvelles règles d'application. Enfin les antibiotiques de la seconde génération tels l'ampicilline et la céphalotine constituent une voie thérapeutique nouvelle dont l'efficacité égale à celle de la pénicilline s'est déjà confirmée.



## C O N C L U S I O N S

-:-

- La méningite à pneumocoques est l'une des plus graves des méningites suppurées. Elle est très souvent secondaire à un foyer infectieux juxta-méningé - otite, fracture du crâne avec brèche duraie.
- La mortalité encore très élevée, au cours des méningites à pneumocoques, est liée à plusieurs facteurs, dont certains doivent être soulignés : le retard apporté au traitement d'une part, l'âge élevé et la présence de lésions viscérales ou d'affections générales associées d'autre part.
- Parmi les complications évolutives, il faut retenir en particulier l'atteinte auditive, fréquente, et les rechutes ou récidives, dues à la permanence d'un foyer infectieux.
- Dans le traitement de la méningite à pneumocoques, une notion fondamentale est maintenant admise : l'urgence de l'administration de doses massives de pénicilline par voie veineuse. L'intérêt de nouveaux antibiotiques est également à souligner, ampicilline et céphalotine en particulier.
- L'efficacité réelle des traitements d'appoint - antibiotiques intra-rachidiens, corticothérapie générale - fait encore l'objet de controverses.

Vu .:

Le Président :

Signé : J.B. DEPARIS

Vu :

Le Doyen :

Signé : A. MONSAINGEON

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris :

Signé : R. MALLET

BIBLIOGRAPHIE

--:-

- 1 - American Federation for Clinical. Research (may 1968).
- 2 - Ampicillin in the treatment of Bacterial meningitis.  
Antimicrob. Agents and Chemotherapy, 1966, p.47-52.
- 3 - APICELLA M.A., PERKINS R.L., SASLAW S. - Anwendung von  
Cefalotin bei eitriger Meningitis.  
New Engl. J. Med. 274 (1966) 1002.
- 4 - APPLEBAUM E., NELSON J. and ALBIN M.B. - The treatment of  
pneumococcic meningitis with penicillin : A study  
of 125 cases with 75 % Recovery. Am. J. M. Sc.  
218, 260, 1949.
- 5 - APPLEBAUM E. and NELSON J. : Penicillin in the treatment of  
pneumococcic meningitis.  
J. Amer. Med. Ass. 128, (1945), 778.
- 6 - Bacterial meningitis. J. Tenn. Med. Ass. 60: 1085-90, oct.67.
- 7 - BARRETT F.F. et al. - Ampicillin in the treatment of Acute  
suppurative meningitis.  
J. Pediat. 69, 343-53, sep.66.
- 8 - BASTRUP-NADSEN P. and NORBY G. - Pneumococcal meningitis :  
mastoidectomy adjunctive to antibiotic treatment.  
Acta med. Scandinav. 151 : 135-149, 1955.
- 9 - BAUMANN T. et al. - Treatment of purulent meningitis with  
sigmamycin. Helv. Paediat. Acta 19 : 571-5, déc.64.
- 10 - BEFELER D. et al. - Pneumococcal meningitis : A case simu-  
lating an Acute Abdomen with a Review of the  
pertinent Literature. Amer.J. Gastro-ent. 42 :  
454-7, oct. 64.

- 11 - BOGER P., WILSON W. : Therapeutic penicillin concentrations.  
Amer. J.M. Sc. 1949, p.596.
- 12 - BUCHNER F. - Spezielle Pathologie, 4. Aufl., 5. 497  
München - Berlin : Urban & Schwarzenberg 1965.
- 13 - BUNN P.A. and PEABODY G. - Treatment of pneumococcal  
meningitis with large doses of penicillin. A series  
of 20 consecutive cases A.M.A. Arch.Int. Med. 89 :  
736, 1952.
- 14 - CARPENTER R.R. and PETERSDORF R.G. - Amer. J. Med. 33,  
262 (1962).
- 15 - COOKE R.E. and OTTENHEIMER E.J. - Clinicā and experimental  
interrelations of sodium and central nervous system.  
Advances in Pediat. 11 : 81-145, 1960.
- 16 - Cooperative study group : Trans. Ass. Amer. Phys. 75, 198  
(1962).
- 17 - CUMINGS J.N. (1954) Brit. Med. J. i, 449.
- 18 - DAVID E. - Das Nervensystem. In : Lehrbuch der speziellen  
Pathologie. Hrsg. von L. Kettler. Jena : VEB  
Gustav Fischer 1965.
- 19 - DEPARIS M., NATIVELLE R. et SARRAZIN A. - Intérêt et limi-  
tes de la technique des hém-o-vo-cultures dans  
certaines maladies infectieuses à hémocultures  
négatives. Bull. et Mém. de la Soc. Médicale des  
Hôpitaux de Paris, 1961, n°31-32, 1087-1091.
- 20 - DODGE P.R. and PORTER P. - Demonstration of intracranial  
pathology by transillumination.  
Arch. Neurol. 5: 594-605, 1961.
- 21 - DOWLING H.F., DAUER C.C., FELDMAN H.A. und HARTMANN C.R.  
Pneumococcal meningitis. A study of 72 cases.  
New Engl. J. Med. 226 (1942), 1015.

- 22 - DOWLING H.F., SWEET C.K., ROBINSON J.A., ZELLER W.W.  
and HIRSH H.C. - The treatment of pneumococcic meningitis  
with massive doses of systemic penicillin.  
Am. J. M. Sc. 217 : 149, 1949.
- 23 - EIGLER J.O.U., WELLMANN W.E., ROOKE E.D., KEITH A.M.  
and SVIEN A.J. - Bacterial meningitis. I. General Review  
(294 cases). Mayo Clinic Proc. 36, 357 (1961).
- 24 - ERICKSON T.C., MASTEN M.G. and SUCKLE H.M. - Complications  
of intrathecal use of penicillin.  
J.A.M.A. 132 : 561-565, 1946.
- 25 - FEIBUSH J.S., MURPHY E.J., and LUBART A. - Pneumococcal  
meningitis in Adults. Ann. Int. Med. 37: 65,  
1952.
- 26 - FISCHER D.S. - Arch. Int. Med. 111, 54 (1963).
- 27 - FLEMING - Antibiotics, University Press, Oxford.
- 28 - FORBES J.A. : Austr. Ann. Med. 11, 92 (1962).
- 29 - FRIEDERISZICK F.K. - Das gerandelte Bild der eitrigen  
Meningitis unter dem Einfluss der modernen  
Therapie 114 Bd., Heft 4, 1966 Mschr. Kinderheil  
Kunde.
- 30 - GIRARD F. - Physiopathologie de la méningite suppurée.  
Sem. Hôp. Paris, 42 : 2544-52, 20 oct. 66.
- 31 - GRIFFITH R.S., BLACK H.R. - J. Amer. med. Ass. 189  
(1964), 823.
- 32 - GSELL O. und MOHR W. - Infektionskrankheiten, Springer  
Verlag, Berlin 1969.
- 33 - HARTMAN A.F. and others - Diagnosis of severe infections  
in infants and children : A review of experiences  
since the introduction of sulfonamide.  
Therapy IV. Pneumococcic meningitis. J. Pediat.  
33 : 336-341, 1948.

- 34 - HERREL W.E. - Pneumococcal meningitis.  
Clin. Med. 75, 6/21 (1968).
- 35 - HERZOG B. et al. - Bacterial meningitis in childhood.  
Ann. Paediat. (Basel) 205 : 173-86, 1965.
- 36 - HODES H.C., SMITH M.H.D. and ICKES J.J (1943) - 60 cases  
of pneumococcic meningitis treated with sulfonamides.  
J. Amer. Med. Ass. 121 (1943), 1334.
- 37 - HOYNE A.L. (1953) - Med. Clin. Amer. 37, 329.
- 38 - HUTTENLOCHER P. - Treatment of hydrocephalus with  
Acetazolamide. Results in Twelve Cases.  
J. Pediat. (1965).
- 39 - IVLER D. and al. - Ampicillin in the treatment of Acute  
Bacterial meningitis. Antimicrob.  
Agents Chemother. 3 : 335-45, 1963.
- 40 - JACKSON W.P.U - A survey of recent developments in the  
treatment of pneumococcal meningitis.  
Arch. Dis. Childhood 25 : 22, 1950.
- 41 - JAWETZ E. and GUNNISON J.B. - Studies on antibiotic syner-  
gism and antagonism. Antibiot. Chemother. N.Y.  
2 : 243 (1952).
- 42 - JENSEN K., RANEK L. and ROSDAHL N. - Nord. Med. 1967,  
77 : 693-99.
- 43 - JEPSON R.P. and WHITTY C. W.M. - Pneumococcal meningitis  
after head injury treated with intrathecal  
penicillin. Lancet 1 : 228, 1946.
- 44 - JOHNSON H.C. and WALKER A.F. : Intra ventricular penicillin.  
J.A. M.A. 127 : 217-219, 1945.
- 45 - JONES R.G. - Bacterial meningitis I. Incidence and Diagnosis.  
S. Afr. med. J. 41, 75, 128 (1967).

- 46 - KALBERMATTEN J.P. de, et PIOLINO M. - Considérations sur la méningite purulente de l'adulte. Schweiz. Med. Wschr. 99, 101 (1969).
- 47 - KOHLER W., und H. MAHMANN - Grundriss der Medizin. Mikrobiologie, 3. Aufl. Jean, VEB Gustav Fischer (1968).
- 48 - KUNIN C.M., ATUK N. - Cefalotin Serumspiegel. New Engl. J. Med. 274 (1966), 654.
- 49 - LARSEN B.I. - Pneumococcal meningitis : 20 years of patients data, Ugeskr Laeg 129 : 779-84 , 15 June 67.
- 50 - LAURI D., THRUPP - Ampicillin levels in the cerebro-spinal fluid during treatment of bacterial meningitis. Antimicrob. Agents Chemother. 65, 206-13.
- 51 - LEPPER M.H., DOWLING H.E. - Treatment of pneumococcal meningitis with penicillin compared with penicillin plus aureomycin. Arch. Intern. Med. 87 : 489-494 (1951).
- LEPPER M.H. and SPIES H.W. - A clinical study of the use of cortisone, hydrocortisone, and corticotropin in the treatment of seriously ill patients with infections. Antibiotics Ann., p. 447, 1956-57.
- 52 - LITHANDER A. et al. - The passage of parenteral penicillin into the cerebro-spinal fluid in bacterial meningitis of varying genesis : An experimental investigation on Rabbits. Acta Path. Microbiol. Scand. 61 - 597-604, 1964.
- 53 - LOSER R. et al. - Purulent meningitis : If suspected, immediate hospitalization. Med. Welt 31 : 1621-3, 30 jul. 66.
- 54 - LOWREY G.H. and QUILLIGAN J.J. - The treatment of pneumococcal meningitis without intrathecal penicillin. J. Pediat. 33 ; 341, 1948.

- 55 - MANTEN A. and TERRA J.I. - The antagonism between penicillin and other antibiotics in relation to drug concentration. *Chemotherapia* 8: 21 (1964).
- 56 - MARGET W. - Behandlungsergebnisse der eitrigen Meningitis. *Dtsch. Med. Wschr.* 90. Jg. (1965) 1961.
- 57 - MATHIES A.W. Jr et al. - Experience with ampicillin in bacterial meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 5: 610-7, 1965.
- 58 - MATHIES A.W. et al. - Antibiotic antagonism in meningitis. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1967, 218-224.
- 59 - Mc KENDRICK G.D.W. - Pneumococcal meningitis. *Lancet*, 1954, 267 n°2, 512-513.
- 60 - Mc KENZIE P. et al. - Cephaloridine in pneumococcal and other forms of pyogenic meningitis. *Post grad. Med. J.* 43 suppl. 43 : 142- 5, Aug.67.
- 61 - MEADE R.H. - *J. Amer. med. Ass.* 185 (1963) 1023.
- 62 - MENEELY J.K. - Pneumococcal meningitis, New-York. *J. Med.* 49 - 1040, 1949.
- 63 - MOZZICONACCI P. et GIRARD F. - La méningite purulente traitée. Masson et Cie, édit. , Paris, 1961.
- 64 - MURDOCH J., SPEIRS C.F., GEDDER A.M., WALLACE E.T. *Brit. Med. J.* 1964, II, 1238.
- 65 - NAHMIAS A.J. et al. - Fluorescent antibody technique in the rapid diagnosis of clinical bacterial infections. *Antimicrob. Agents Chemother.* 1965, 84-90.
- 66 - National meeting of the american federation for clinical research. Atlantic City, New Jersey. *Clin. Research* vol. XVI, N, May 1968.

- 67 - NATIVELLE R. - Technique de l'hémo-ovo-culture.  
Vie Médicale, supplément, 1467-72, octobre 62,2.
- 68 - NATIVELLE R., DEPARIS M. et SARRAZIN A. - Vingt cinq cas  
d'infection à hémo-ovo-culture positive.  
La Presse Médicale, 27 avril 1963, n°21, 1055-1058.
- 69 - NATIVELLE R., HERREMAN F., BELLOCQ P. et DEPARIS M.  
Méningites purulentes à pneumocoques avec hémo-  
ovo-cultures positives.  
La Presse Médicale, 75, n°40 : 1963-66.
- 70 - NAUMANN P., u. G.A.V. HARNACK - Med. Bilderdienst "Roche"  
4, 7 (1962).
- 71 - NEUFELD F. und HAENDEL C. - Pneumokokken. In : Handbuch der  
pathogenen Mikroorganismen. Band IV. Hrsg. Von  
W. Kolle u. A.V. Wassermann, Jena : Gustav Fischer  
1912.
- 72 - NEUFELD F. u. R. SCHNITZER - Pneumokokken. In. Handbuch der  
pathogenen Mikroorganismen. Band IV. 2. Teil  
Hrsg. von W. Kolle, R. Kraus und P. Uhlenhuth.  
Jena; Gustav Fischer. Berlin und Wien. Urban und  
Schwarzenberg 1928.
- 73 - OLDERSHAUSEN H.F.V. - Aktuelle Probleme der klinischen  
Chemotherapie. Internist. 8 Jg. Heft. 6, 1967.
- 74 - OLSSON R.A., KIRBY J.L. and ROMANSKY M.J. - Pneumococcal  
meningitis in the adult. The clinical, therapeutic  
and pronostic aspects of 43 patients.  
Ann. Intern. Med., 1961, 55, n°10, 545-49.
- 75 - ORY E.M., MEAD M., BROWN B., WILCOX, CLARE and FRIEDLAND  
MAXWELL - J. Lab. and Clinic. Med., 30, 809, 1945.
- 76 - ORY E.M. - Treatment of pyogenic meningitis in adults.  
Nord. Treatm. 4: 918-28, sep. 67.
- 77 - O'TOOLE - In : American Federation for clinical Research  
(April 68).

- 78 - PALLIEZ R. et coll. - Méningo-encéphalite purulente pneumo-  
nococcique pendant la grossesse et dans la période  
puerpérale.  
Bull. Féd. Gynec. Obstet. Franç. 16 : 279-80,  
Jun. Aug. 64.
- 79 - PENGELLY C.D.R. - Brit. Med. J. 1955, I, 870.
- 80 - PERKINS R.L., SASLAW S. - Ann. Intern. Med. 64 (1966), 13.
- 81 - PLANES M. - Value of the injectable solute of Betamethasone  
phosphate in children.  
Ann. Pediat. (Paris) 11 : 467-70 Aug. sept. 64.
- 82 - PLATON R.V., RINKER A., and DERRICK J. - Acute subdural  
effusion and late sequelae of meningitis.  
Pediatrics 23: 962-971, 1959.
- 83 - PILCHER C., MEACHAM W.F. and SMITH E.R. - Epileptogenic  
effects of penicillin.  
Arch. Int. Med. 79 : 465-72, 1967.
- 84 - Pneumococcal meningitis : J.A.M.A. 202 : 647, 13 nov. 67.
- 85 - PRICE A. H. and HODGES J.H. - Treatment of meningitis with  
penicillin injected intravenously and intramuscu-  
lary. New-York State J. Med. 44 : 2012-2014, 1944.
- 86 - QUAADE F. and KRISTENSEN K.P. - Ugeskr. Laeg. 1961, 123 :  
1341-1348.
- 87 - QUAADE F. and KRISTENSEN K.P. - Purulent meningitis. A  
review of 658 cases. Acta Medica Scandinavica,  
1962, 171, n°5, 543-479.
- 88 - RAPIN M., LISSAC J. et AUGUSTIN P. - Les méningites purulen-  
tes de l'adulte (Revue de 112 cas).  
Bull. et Mém. de la Soc. Médicale des Hôpitaux de  
Paris, 1964, 115, n°3, 223-241.
- 89 - REGLI F. - Die Meningitis purulenta.  
Fortschr. Neurol. Psychiatr. 34: 449-510, sept. 66.

- 90 - REULING J.R. and CRAMER C. - Intrathecal penicillin.  
J.A.M.A. 134 : 16-18, 1947.
- 91 - REYNOLDS R.C.- Pneumococcal meningitis. The effect of  
Adrenal steroids on the level of consciousness.  
Bull. Hôpkins Hosp. 119 : 276-82, oct. 66.
- 92 - RIBBLE J.C. and BRAUDE A.I. - ACTH and adrenal steroids in  
the treatment of pneumococcal meningitis in adults.  
Am. J. Med., 1958, 24, n°1, 68-79.
- 93 - RIESCHBIETH R.H. : Med. J. Austr. 47, 578 (1960).
- 94 - RILEY H.D. Jr., BRACKEN E.C., FLUX M. - Antimicrob.  
Agents Chemother. 1962, 716.
- 95 - ROSDAHL N. et al. - Corticosteroid treatment of pneumococcal  
meningitis. Nord. Med. 79 : 146-50, 1 Feb.68.
- 96 - ROSE H.D. - Pneumococcal meningitis following intrathecal  
injections. Arch. Neurol. (Chicago) 14 : 597-600,  
Jun 66.
- 97 - SCHMUZIGER P. et al. - Helv. Med. Acta 30 : 449-53, nov.63.
- 98 - SCHMUZIGER P. et al. - Meningitis purulenta. Therapie und  
Prognose. Schweiz. Med. Wschr. 95 : 149-61,  
30 janv. 65.
- 99 - SCHWARTZ M.V. and DODGE P.R. - Bacterial meningitis. A  
review of selected aspects. New Engl. J. Med.  
22 : 725-731, 779-787, 842-848, 898-902, 1003-1010  
(April 8 - May 13), 1965.
- 100 - SCHWENLEIN - Antibiotics. Oxford University Press, 1949.
- 101 - SIGUIER F., GODEAU P., LEVY R., LORTAT O. et REVERDY V.  
Réflexions sur les méningites purulentes observées  
dans un service de médecine interne.  
Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôp. Paris, 1964, 115, n°4,  
349-352.

- 102 - SIMON C., BONTEMPS M. - Ist in der Klinik mit einem Antagonismus bei Antibiotika-Kombinationen zu rechnen ? Ann. Paediat. (Basel) 207 : 53-61, 1966.
- 103 - SMITH H.V., DUTHIE E.S. and CAIRNS H. - Chemotherapy of pneumococcal meningitis. Lancet 1946/I, 185.
- 104 - SMITH M.H.D., DIRMONT R.E., and PRATHER G.W. - Subdural effusions complicating bacterial meningitis. Pediatrics 7 : 34-43, 1951.
- 105 - SMITH M.R. J. - Immunol. 67 : 71-74, 1951.
- 106 - SPINK W.W., SU C.K. - Persistent menace of pneumococcal meningitis. J.A.M.A. 173 : 1545 , 1960.
- 107 - STEINBRUNN W., HAEMMERLI V.P. - Klinische Prüfung von Cefalotin, einem neuen Antibiotikum. Dtsch. Med. Wschr., 1966, 2003.
- 108 - STICKL H., HELMING M. - Eitrige Meningitiden nach Pockenschutzimpfung. Dtsch. med. Wschr. 91, Jg, 1310.
- 109 - SWEET L.K. and OTHERS - The treatment of pneumococcal meningitis with penicillin. J.A.M.A. 127 : 263-267, 1945.
- 110 - Trans. Amer. Ass. Physc. : Cooperative group study (1962). Steroidbehandlung bei Pneumokokkenmeningitis.
- 111 - WALKER A.E., JOHNSON H.C. and VOLLROSS T.T. - Penicillin convulsions. The convulsive effects of penicillin applied to the cerebral cortex of monkey and man. Surg., Gynec. of Obstet. 81 : 692-701, 1945.
- 112 - WALLACE J.F. et al. - Antagonism between penicillin and chloramphenicol in experimental pneumococcal meningitis. Antimicrob. Agents Chemother. 5 : 439-44, 1965.

- 113 - WALLACE J.F. et al. - Studies of the pathogenesis of meningitis. J. Lab. Clin. Med. 70: 408-18, sep.67.
- 114 - WARING G.W. and WEINSTEIN C. - Treatment of pneumococcal meningitis. Amer. J. Med. Sc. 402-418. (May) 1948.
- 115 - WARNING A.J. and SMITH M.H.D. : Combined penicillin and sulfonamide therapy J.A.M.A. 126, 418-424, 1944.
- 116 - WEINSTEIN L., GOLDFIELD M. and ADAMIS D. - Study of Intrathecal chemotherapy in bacterial meningitis. Med. Clin. N. Amer. 37 : 1363-1378 (sept.53).
- 117 - WEISS W. et al. - Prognostic Factors in Pneumococcal Meningitis. Intern. Med. (Chicago) 120 : 517-24, nov. 67.
- 118 - WHITECAR J.P. Jr. et al. Recurrent pneumococcal meningitis. A review of the literature and studies on a patient who recovered from eleven attacks caused by five serotypes of D.p. New Engl. J. Med. 274 : 1285-9, 9 Jun. 66.





